

OVER
BLOEDSUIKERKROMMEN
NA EEN VOEDING ARM
AAN KOOLHYDRATEN

M. J. HESSELINK

Groningen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154002_0056

OVER BLOEDSUIKERKROMMEN NA EEN
VOEDING ARM AAN KOOLHYDRATEN

== OVER ==
BLOEDSUIKERKROMMEN
NA EEN VOEDING ARM
AAN KOOLHYDRATEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN
OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS
MR. H. v. GOUDOEVER, HOOGLEERAAR IN
DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,
TEGEN DE BEDENKINGEN DER FACULTEIT
DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP VRIJ-
DAG 30 JUNI 1933, DES NAMIDDAGS OM 4 UUR

DOOR

MATTHIAS JAN HESSELINK
GEBOREN TE GLIMMEN



FIRMA GEBR. SCHOLLAARDT, WIJNHAVEN 57, ROTTERDAM

AAN DE
NAGEDACHTENIS VAN MIJN VADER
AAN MIJN MOEDER
AAN MIJN VROUW

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de welkome gelegenheid, U Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren en Lectoren der Medische en Natuur Philosophische Faculteiten der Groningsche Universiteit van harte dank te zeggen voor het van U genoten onderwijs.

In de allereerste plaats geldt mijn dank U, Hooggeleerde P o l a k D a n i e l s, Hooggeachte Promotor, voor de groote bereidwilligheid en vriendelijkheid, waarmede Gij mij bij de bewerking van dit proefschrift hebt gesteund. Maar in nog grootere mate ben ik U dankbaar voor datgene, wat ik als assistent van U heb mogen leeren. Met groote erkentelijkheid zal ik steeds dezen tijd gedenken.

U, Zeergeleerde H a n n e m a en Zeergeleerde v a n P a a s s e n, breng ik eveneens mijn dank voor de vele nuttige wenken, die ik tijdens mijn verblijf in het Rotterdamsch Ziekenhuis aan den Cool-singel van U mocht ontvangen.

U, Zeergeleerde M u l d e r en Zeergeleerde M e y l e r dank ik voor veel raad en hulp. Tenslotte wil ik mijn dank betuigen aan Mej. d e B o e r en aan allen die mij op eenige wijze bij het tot stand komen van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

INHOUD.

	Blz.
Inleiding	9
Hoofdstuk I: Over functiebepalingen van de lever . .	15
„ II: Inrichting der proeven	35
„ III: Eigen onderzoekingen	45
„ IV: Samenvatting	99

INLEIDING.

Reeds in 1890 heeft Hofmeister¹⁾ door experimenten bij honden aangetoond, dat bij hen na eenige hongerdagen suiker in de urine verschijnt, als men ze sterk met suiker voedt. Analoge waarnemingen deed Hoppe-Seyler²⁾ in 1902 bij menschen, die door slechte voeding waren verzwakt (Vagebonden glycosurie).

Bang³⁾ stelde in 1904 vast, dat, als men konijntjes voor een belastingsproef eenige dagen laat hongeren, hun bloedsuikercurve hooger stijgt en langer hoog blijft dan bij normale dieren.

In 1905 constateerde Bergmark hetzelfde bij menschen.

In 1919 deed Traugott⁴⁾ in Frankfort belastingsproeven en, toen hij deze in het volgende jaar herhaalde, bleek, dat de curven veel lager bleven dan het vorige jaar; wat hij wilde verklaren door het feit, dat de oeconomische toestanden in 1919 veel slechter waren dan het volgende jaar en dat de menschen zich voortdurend in een soort van hongertoestand zouden hebben bevonden. Het volgende jaar zouden de toestanden zich hebben verbeterd. Om dit te bewijzen heeft hij proeven bij zich zelf gedaan. Eerst maakte hij bloedsuikercurven, nadat hij eenige dagen een sterk koolhydraat-houdend dieet had

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. und Pharmac. 1890, 26, 355.

²⁾ Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 20, Kongr. Wiesbaden 1902, S. 384.

³⁾ Der Blutzucker, Verlag Bergman in Berlin, 1914.

⁴⁾ Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels u.s.w., Klin. Woch. 1922 Bd. 1 S. 892.

genuttigd. Deze curven hadden hetzelfde verloop als de curven, die hij reeds vroeger in gewone omstandigheden had gemaakt. Daarna verminderde hij gedurende 5 dagen zijn gewone hoeveelheid calorieën met de helft en ten slotte vastte hij nog 3 dagen. Een belastingsproef vertoonde een curve met een top, die viermaal zoo hoog was als de eerste maal, deze top werd gevormd bij 0.243 %.

Staub vond in 1922, dat de geringste bloedsuikerstijging werd gevonden na een vasten van 10—15 uur.

Hongerde men langer dan werd de bloedsuikercurve hooger en het verloop werd langzamer.

Hetzelfde was het geval na vermoeienden spierarbeid en na een twee dagen volgehouden eiwit-vet dieet.

Vele andere onderzoekers hebben nog een verminderde tolerantie gevonden na een koolhydraatarm — of koolhydraatvrij — dieet, b.v. Kageura 1922—1924, Odin, Malmros⁵⁾.

Zoo stond dus de kennis van deze tolerantie-verhoudingen, toen in 1927 Thor Stenström⁶⁾ zijn onderzoekingen op dit gebied publiceerde.

De onderzoekingen omvatten uitsluitend menselijk materiaal. Als proefpersonen nam hij 3 groepen van menschen. De eerste groep omvatte 4 patienten met chronische glycosurie. Bij de eerste 2 patienten had de glycosurie reeds een groot aantal jaren bestaan en de urine bevatte de verschillende keeren, dat zij werd onderzocht, suiker.

In de beide andere gevallen daarentegen is er sprake van een glycosurie van jongeren datum, die pas een paar dagen voor de opname in het ziekenhuis werd aangetoond. In geval 1 en 2 was het een glycosuria-innocens. Bij de gevallen 3 en 4 kon een echte diabetes niet geheel worden uitgesloten.

In groep 2 plaatste Stenström patienten, bij wie bij een of meer gelegenheden suiker in de urine was aangetoond en die

⁵⁾ Zentralbl. f. inn. Med. 1927 Nr. 9.

⁶⁾ Acta Med. Scandinavica Vol. LXVII Bl. 385, 1927.

daarom voor nader onderzoek in het ziekenhuis waren opgenomen. (Diagnose: Glycosuria transsitoria.)

Tenslotte omvatte groep 3 eenige patienten, waarbij nooit suiker in de urine was aangetoond, dus patienten met een volkomen normale koolhydraatstofwisseling.

Hij richtte zijn proeven zoo in, dat hij zijn patienten tweemaal, de eerste keer na gewone voeding, de tweede maal na een 3- of meerdagig vet-groentedieet, een hoeveelheid glucose te gebruiken gaf, bestaande uit zooveel gram glucose als het lichaamsgewicht in K.G. bedroeg. Hij gaf de glucose op de nuchtere maag in een 10 % waterige oplossing. Daarna maakte hij gedurende de eerste uren bloedsuikercurven en bepaalde tevens het suikergehalte van de urine.

De 4 personen met chronische glycosurie uit groep I, gaven een absoluut normale bloedsuikercurve. Op zijn laatst 2 uur na het begin van de proef was de bloedsuikerspiegel weer op normale hoogte gekomen.

Maar geheel andere uitkomsten kreeg hij na het gebruik van het vet-groente dieet. Hier vond hij een hyperglycaemie, die hooger steeg en die langer duurde dan in het bijbehorende geval met normale curve.

Ook het urine-suikergehalte was hooger bij die gevallen, waar een vet-groente dieet was voorafgegaan. Ook in de volgende groep, waarin dus patienten waren geplaatst, bij wie slechts zoo nu en dan suiker in de urine was aangetoond, liepen de glucosecurven na een vet-groentedieet hooger op dan wanneer de patient een vrij menu kreeg. Dus ook weer een sterkere stijging en een langer hoog blijven van het bloedsuikergehalte.

Voor groep 3, waarin dus patienten waren ondergebracht met normale stofwisseling, heeft Stenström vele patienten gebruikt, waarvan hij 3 uiteenlopende gevallen behandelt.

Het zijn 3 verschillende typen van de reactie van het organisme op een sterkere glucosebelasting, nadat van te voren een tijd lang het koolhydraatgehalte van het voedsel was beperkt.

Geval A.: 1e. na normale kost.

2e. na vet-groente dieet van 5 dagen.

	1e.		2e.	
nuchter	0.062	0	0.161	0 (Gr. suiker in urine)
na ½ uur	0.128	0	0.175	0.38
na 1 uur	0.105	0	0.273	0.25
na 1½ uur	0.072	0	0.228	0
na 2 uur	0.095	0	0.250	0
na 2½ uur	0.088	0	0.231	0.10
na 3 uur	0.145	0	0.201	0
na 3½ uur	0.092	0	0.152	0
na 4 uur	0.084	0	0.138	0

urinesuiker:	0 gram	0,73 gram
--------------	--------	-----------

In dit geval A, is de uitwerking van het vet-groentedieet wel zeer duidelijk te zien.

In de eerste bloedsuikercurve komt het bloedsuikergehalte nauwelijks boven de normaal en is na een uur nagenoeg weer tot zijn uitgangswaarde gedaald.

In de tweede curve stijgt het bloedsuikergehalte echter tot 0.273 % en daalt ook veel langzamer dan in de eerste curve het geval is. Het lichaam is dus slecht ingesteld geworden op een iets sterkere belasting met koolhydraten.

Geval B: Na normale kost.

Na 5 dagen dieet.

Bloedsuiker. Urinesuiker. Bloedsuiker. Urinesuiker.

Nuchter	0.093 %	0 Gr.	0.080 %	0 Gr.
na ½ uur	0.116 %	0 Gr.	0.151 %	0 Gr.
na 1 uur	0.086 %	0 Gr.	0.136 %	0 Gr.
na 1½ uur	0.085 %	0 Gr.	0.110 %	0 Gr.
na 2 uur	0.089 %	0 Gr.	0.065 %	0 Gr.
na 2½ uur	0.092 %	0 Gr.	0.087 %	0 Gr.
na 3 uur	0.087 %	0 Gr.	0.086 %	0 Gr.
na 3½ uur	0.090 %	0 Gr.	0.085 %	0 Gr.
na 4 uur	0.104 %	0 Gr.	0.097 %	0 Gr.

In dit geval is het verschil in curven niet erg duidelijk, alhoewel er toch een verandering te zien is.

Geval C:

	Na normale kost.				Na 5 dagen dieet.			
	Bloedsuiker.		Urinesuiker.		Bloedsuiker.		Urinesuiker.	
Nuchter	0.098 %	0	%	0	Gr. 0.105 %	0	%	0
na ½ uur	0.174 %	0.59 %		1.03 Gr.	0.221 %	0	%	0
na 1 uur	0.142 %	0.86 %		0.30 Gr.	0.213 %	3.1 %		1.24 Gr.
na 1½ uur	0.089 %	0	%	0	Gr. 0.137 %	3	%	0.9 Gr.
na 2 uur	0.083 %	0	%	0	Gr. 0.112 %	1.1 %		0.28 Gr.
na 2½ uur	0.083 %	0	%	0	Gr. 0.114 %	0	%	0
na 3 uur	0.108 %	0	%	0	Gr. 0.090 %	0	%	0
na 3½ uur	0.108 %	0	%	0	Gr. 0.085 %	0	%	0
na 4 uur	0.099 %	0	%	0	Gr. 0.069 %	0	%	0
Urinesuikergehalte:	1.33 Gr.				2.42 Gr.			

Ook in deze curven treedt het verschil in het beloop van het bloedsuikergehalte na belasting, na normale kost of na dieet, zeer duidelijk aan den dag.

Bovendien treedt bij beide proeven een glycosurie op, die echter na het vet-groentedieet sterker is.

Stenström denkt, dat het zeer goed mogelijk is, dat de sterkte van de reactie van het lichaam afhankelijk is van het aantal dagen, dat de patient op het vet-groentedieet heeft gestaan.

Binnen een tijd, wisselend tusschen 3 en 5 dagen heeft hij nooit verandering van curven gezien. Deze verandering zou bij alle proefpersonen optreden, waarom hij meent, dat dit een algemeen geldende wet is.

Lichtwitz⁷⁾ gaat zoo ver, dat hij deze diabetes beschouwt als een echte diabetes.

Hij gelooft, dat dit wordt veroorzaakt door een tijdelijken zwaktetoestand van het pancreas.

Adelsberg en Porges⁷⁾ willen het verklaren door het

⁷⁾ Geciteerd naar Polak Daniels, Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1930, 74, II, 40

feit, dat de lever te weinig glycogeen bevat en zoo de toegevoerde glucose minder goed kan verwerken. Door het vet-groentedieet zou de lever te veel vet gaan bevatten en zoo niet meer in staat zijn, veel glycogeen te maken of op te bergen.

We leggen ons nu de vraag voor:

Is de „diabetische” curve, na honger ontstaan, te verklaren door een gestoorde pancreasfunctie, dan wel door een veranderde leverfunctie?

Daarvoor zullen we nader op de verschillende functies van de lever moeten ingaan.

HOOFDSTUK 1.

OVER DE FUNCTIEBEPALINGEN VAN DE LEVER.

In de laatste tientallen van jaren heeft het onderzoek van de functies van de lever groote vorderingen gemaakt.

Deze zijn zoo talrijk en de interne secretieproducten van andere organen, als bijnieren en pancreas, hebben een zoo grooten invloed op de lever, dat het zeer lang heeft geduurd, voordat men eenigszins had ontdekt, welke wel de leverfuncties zijn. En nog is er zeer veel op dit gebied, wat nog opheldering behoeft.

Van de leverfuncties, die we kennen, treden wel het meest naar voren, de vorming van gal en de verwerking van galbestanddeelen, de intermediaire functie bij de eiwitstofwisseling, koolhydraatstofwisseling en vetstofwisseling.

Ook bij de waterhuishouding speelt de lever een groote rol. Wij noemen tenslotte ook de ontgiftende functie.

Waar nu de functies van de lever zoo vele in aantal zijn, zou men verwachten, dat er bij ziekte van dit orgaan vele functioneele afwijkingen aantoonbaar zouden zijn. Maar de kliniek leert ons, dat het eigenlijk hoofdzakelijk stoornissen in de galbereiding en afvoer daarvan zijn, die zich duidelijk manifesteren. Behalve bij zware leverbeschadigingen zijn veranderingen in de overige functies zeer moeilijk en vaak eerst laat aan te toonen.

Wat betreft de koolhydraat-stofwisseling, heeft men de volgende wijze van resorptie aangetoond.

De in den darm tot mono-sachariden afgebroken poli- en disachariden worden via het poortader-systeem in de lever gebracht. Daar wordt de glucose onder invloed van het pancreasferment tot glycogeen gevormd en in de levercellen vastgelegd. Al naar behoefte wordt nu door de lever de glyco-geen weer omgezet in glucose en aan het bloed afgegeven, dat het brengt naar de lichaamscellen.

M i n k o w s k i ⁸⁾ heeft als eerste in het jaar 1886 bij ganzen, waarbij de lever was weggenomen, vastgesteld, dat na deze operatie het bloedsuikergehalte daalt, dus dat het wel degelijk de lever is, die den suikerspiegel van het bloed regelt.

K a u s c h vond bij op deze wijze behandelde ganzen 5 uur later slechts de helft, 10 uren later nog slechts sporen suiker.

B o c k en H o f f m a n n ⁹⁾ schakelden de lever bij konijntjes uit, doordat ze de aorta abdominalis, de vena porta en de vena cava inf., tusschen de uittreding van lever- en nierenvenen, afbonden. De bloedproeven werden uit het hart genomen. Deze dieren overleefden dit nog 2—50 minuten. Het bloedsuikergehalte daalde en in het bloed van dieren, die langer dan 44 minuten leefden, was geen suiker meer te vinden.

Ook M a n n en M a g a t h ⁹⁾ toonden het belang van de lever voor de koolhydraatstofwisseling aan. Zij extirpeerden bij honden de lever, waarna het bloedsuikergehalte daalde na 5—10 uur tot 0.03 %, terwijl de dieren stierven onder het hypoglycaemische symptomencomplex.

Volgens deze schrijvers moet men dus de lever beschouwen als de voornaamste plaats van de interne suikervorming en suikerdepôt, opdat zij bij ontbreken van suikertoevoer van buiten, toch voldoende suiker aan het bloed kan afgeven tot instandhouding van den bloedsuikerspiegel.

⁸⁾ Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac. 21. 1886.

⁹⁾ Nr. Mann en Magath, Erg. der Phys. 23, bl. 224.

De belangrijkheid van de lever als glycogeendepôt, hebben Richter en U m b e r ¹⁰⁾ de therapeutische gevolgtrekking doen maken, om door insuline-inspuiting bij leverzieken de koolhydraatstofwisseling in zoodanige richting te beïnvloeden, dat eensdeels de synthese van de suiker tot glycogeen wordt bevorderd en dat ten tweede een voldoende glycogeenfixatie in de lever tot stand komt.

In den laatsten tijd heeft B ü r g e r ¹¹⁾ de met insulinepraeparaten verkrijgbare initiale hyperglycaemie gebruikt als maatstaf voor het glycogeendepôt van de lever.

Hij spoot insuline „Wellcome”, van de firma Burroughs-Wellcome, in een perifere ader in en vond in de stijging van het bloedsuikergehalte, de initiale hyperglycaemie, een maatstaf voor de glycogeenreserve in lever. Bij menschen met een gezonde lever vond hij een gemiddelde stijging van 22.2 % van de uitgangswaarde, bij patienten met een levercirrhose was dit slechts 2.7 %.

Zoo vond hij bij de ziekte van Basedow een zeer klein suikerdépôt in de lever, terwijl dit bij het myxoedeem juist zeer groot was.

Hieruit blijkt dus wel, dat bij ziekten van de lever een stoornis kan optreden in de glycogeenvorming en in de glycogeenfixatie.

Maar ook kan de koolhydraatstofwisseling van de lever ten gevolge van aandoeningen van andere organen onvoldoende zijn.

We kunnen met betrekking tot de lever dus twee soorten van koolhydraatstofwisselingsstoornissen onderscheiden:

- A. Primaire, t.g.v. leveraandoeningen.
- B. Secundaire, t.g.v. aandoeningen van andere organen.

De secundaire zijn wel vooral te wijten aan een onvoldoende pancreasfunctie.

¹⁰⁾ Zeitschr. f. Klin. Med. 1931, Bnd. 118 S 525.

¹¹⁾ Klin. Wochenschrift 1930. Bnd. I.S. 104.

Natuurlijk is het zeer moeilijk om in bepaalde gevallen uit te maken of we te doen hebben met een koolhydraat-stofwisselingsstoornis tengevolge van een leveraandoening, dan wel of er een onvoldoende pancreas-fermentvorming is.

Ook bij de diabetes is dit geen uitgemaakte zaak. Het is zeer wel mogelijk, dat het pancreas niet het eerst getroffen orgaan is, doch de lever.

Immers Allen ¹²⁾ heeft aangetoond bij dieren, waarbij een gedeelte van het pancreas was weggenomen, zoodat zij een diabetische stofwisseling hadden gekregen, dat het overige eilandenweefsel secundair was gaan lijden. We hadden hier dus van te voren gezonde eilandjes, die, doordat de diabetes was ontstaan, secundair zijn gaan lijden.

De rol van het pancreas bij de koolhydraatstofwisseling is dus wel zeer belangrijk, maar is toch niet de eenige belangrijke.

De vraag doet zich nu dus voor, of we bij de kunstmatig ontstane diabetes moeten aannemen een primaire of een secundaire leverbeschadiging. Dus of er een echte leverbeschadiging is, of dat dit orgaan secundair in zijn functie is geschaad door b.v. het pancreas.

Het eenige middel om dit uit te maken, is de lever voor haar verschillende functie's belastingsproeven op te leggen.

Het aantal betrouwbare, ons ten dienste staande proeven is slechts gering:

1. Tetrachloorphenolphtaleïne proef.
2. Verhooging van het bilirubinegehalte van het bloed na intraveneuze toediening.
3. Galactose proef.
4. Water proef.

¹²⁾ Geciteerd naar Joslin: Treatment of diabetes mellitus, sec. edition, blz. 81.

TETRACHLOORPHENOLPHTALEINE PROEF.

Deze wordt als volgt uitgevoerd: Per K.G. lichaamsgewicht wordt 5 mgr. kleurstof ingespoten; 1 uur na de injectie wordt een venapunctie verricht en in het serum colorimetrisch met standaardverduunningen de achtergebleven hoeveelheid kleurstof bepaald.

De tetrachloorphenolphtaleïne is een kleurstof, waarvan bekend is, dat zij nagenoeg uitsluitend via de lever het bloed met de gal verlaat. In de urine zijn slechts sporen te vinden, waaruit men afleidt, dat de nieren hierbij geen rol van betekenis vervullen. We zouden dus te maken hebben met een ideale leverfunctieproef, als er geen bezwaren aan verbonden waren.

Velen hebben zich met de studie van deze proef bezig gehouden. Zoo vond Willemin ¹³⁾ de giftigheid van het tetrachloorphenolphtaleïne te groot.

Hurwitz en Bloomfield ¹⁴⁾ zagen bij 10 van de 70 gevallen, waarbij ze de kleurstof inspoten, een thrombose van de armvene ontstaan.

Siegfried Maurer en L. Gatewood ¹⁴⁾ geven zelfs 3 gevallen op, waarbij doodelijke emboliën zich ontwikkelden.

Ook Rosenau ¹⁴⁾ geeft op, dat hij 27 maal inspoot en 4 maal thrombose waarnam, 6 maal abscesvormingen en 10 maal algemeene reacties.

Lepehne, Fiessinger en Walter ¹⁶⁾ brengen naar voren, dat zeer wel mogelijk een gedeelte van de tetrachloorphenolphtaleïne door de eiwitstoffen van het serum en in de weefsels wordt gebonden en ontkleurd. Het zou dus mogelijk zijn, dat niet alle kleurstof door de lever wordt uitgescheiden.

Hier te lande zag Peutz ¹⁶⁾ bij 47 injecties geen enkel on-

¹³⁾ en ¹⁴⁾ Geciteerd naar ten Bokkel Huinink, Acad. Proefschrift 1930.

¹⁵⁾ Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1925 II, bl. 814.

¹⁶⁾ Fiessinger en Walter: l'Exploration fonctionelle du Foie et l'Insuffisance hépatique, Paris, Masson 1925, en Lepehne: Funktionsprüfungen inn. Organe, Julius Springer 1927.

aangenaam gevolg. Bij een konijn, dat voor de tweede maal werd ingespoten en dat plotseling dood ging, zag hij bij sectie geen leverbeschadiging. Doch Ottenberg en Abramson ¹⁴⁾ vonden bij konijnen, waarbij grootere doses waren gebruikt dan bij menschen, levernecrose. Peutz komt tot de conclusie, dat bij een duidelijk uitgebreid leverlijden er steeds een retentie bestaat. Doch hij vindt de proef zonder veel practisch belang.

Ook Fiessinger en Walter ¹⁵⁾ schatten de resultaten van de proef niet zeer hoog. Er wordt hiermee alleen het kleurstof uitscheidend vermogen van de lever nagegaan. Bovendien is het zeer de vraag of de levercellen zelf, dan wel de Kupferschestercellen de grootste rol bij die uitscheiding spelen.

Hannema ¹⁷⁾ vergeleek het verloop van de diazo-reactie in het serum met de uitkomsten van de tetrachloorphenolphtaleïneproef van Rosenthal en zag, dat er steeds een congruentie was tusschen deze beide proeven, alleen liepen zij quantitatief vaak uit elkaar. De tetrachloorphenolphtaleïneproef wees vaker in de richting van een leverstoornis dan de diazo-reactie, waarom Hannema naging, of de tetrachloorphenolphtaleïne zelf de lever ook zou kunnen beschadigen. Een gedeelte van de retentie zou dan op rekening daarvan kunnen worden gesteld.

Daarom controleerde hij zoowel vóór als ná de inspuiting de urobilinurie en ging hij het verloop van de diazoreactie na. In 54 gevallen bleek 50 maal de dynamische bilirubine na de injectie hooger te zijn dan voor de injectie. Ook werd de urobilinurie sterker dan te voren, hetgeen evenals de verhooging van het dynamisch bilirubinegehalte moet worden geweten aan leverbeschadiging door tetrachloorphenolphtaleïne.

¹⁴⁾ Geciteerd naar ten Bokkel Huinink, Acad. Proefschrift 1930.

¹⁵⁾ Fiessinger en Walter: *L'Exploration fonctionnelle du Foie et l'Insuffisance hépatique*. Paris, Masson 1925.

¹⁷⁾ Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1928, No. 9.

Van deze beschadiging was na 24 uur niets meer te vinden, want na dien tijd waren diazoreactie en urobilinurie weer als voor de inspuiting. Uit deze proeven bij gezonden bleek, dat er herhaaldelijk retenties van 3 %, soms zelfs 5 % van de kleurstof optraden.

Evenzoo vond Piersol bij 76 normale personen een retentie van 4 %.

Bauer en Strasser ¹⁸⁾ vonden bij icterus catarrhalis, dat op het hoogtepunt van den icterus, de retentie van de tetrachloorphenolphtaleïne het grootste was. Ze zeggen, dat de uitscheiding van de kleurstof door de lever afhankelijk is van secretie en afvoer van de gal. Ook zij schuiven de rol van het reticulo-endothelialesysteem naar voren. De kleurstof uit het bloed wordt namelijk eerst door dit systeem opgenomen, om daarna via de levercellen in de galgangen te geraken. Een goede leverfunctieproef zou dit dus niet zijn.

Schellong ¹⁹⁾ neemt ook de rol aan van het reticulo-endothelialesysteem en van de levercellen, maar tevens schuift hij een deel der functie op het galwegenstelsel. Een zuivere functiebepaling van de levercel zouden we dus hier niet hebben bij deze proef.

Daar dus uit de bezwaren en mogelijke gevaren van de tetrachloorphenolphtaleïneproef, die vele schrijvers hebben gebracht, blijkt, dat deze proef onbetrouwbare resultaten geeft of kan geven, is zij niet door mij toegepast.

Door het hongerdieet kunnen we slechts een lichte leverbeschadiging verwachten, dus met e.v. geringe kleurstofretentie, die dan evengoed door beschadiging van de lever door de tetrachloorphenolphtaleïne zou zijn kunnen ontstaan.

¹⁸⁾ Mediz. Klin. 1928, Nr. 16.

¹⁹⁾ Medizin. Klin. 1928, Nr. 20. Idem 1926, Nr. 45 S. 1711.

VORMING VAN GAL EN VERWERKING VAN GAL- BESTANDDEELLEN.

Waar men vroeger slechts over enkele betrekkelijk betrouwbare methoden beschikte om kwalitatief bilirubine in het bloedsérum aan te toonen, is het aan H i j m a n s v a n d e n B e r g h, S n a p p e r e n M u l d e r ²⁰⁾ te danken, dat er thans een methode is om kwalitatief en quantitatief bilirubine in het bloedsérum aan te toonen. Hun methode berust op de diazoreactie van E h r l i c h. Hierbij gaat het bilirubine met het diazoreagens een verbinding aan, die in neutrale oplossing een roode kleur heeft.

Door middel van een colorimeter kan door vergelijken met een vloeistof van dezelfde kleur het bilirubinegehalte worden bepaald. Ze ontdekten, dat er mogelijk 2 soorten bilirubine bestaan, e.v. 2 wijzen zijn, waarop de bilirubine aan bestanddeelen van het plasma gebonden kan zijn.

Bilirubine t.g.v. van verhoogde bloedafbraak, zooals b.v. bij pernicieuze anaemie en haemolytischen icterus, dus extrahepatische bilirubine, gaf een andere reactie, dan bilirubine t.g.v. van stuwíng, b.v. galsteenén. De laatste soort verbindt zich met het diazo-reagens direct, onder vorming van de roode kleurstof, vormt dus een directe reactie, terwijl dit bij de eerste soort niet het geval is. Hier treedt of geen reactie op, of er komt een vertraagde reactie na 2—4 minuten, die pas veel later haar maximum bereikt. Maar wordt het sérum eerst met alcohol vermengd en het eiwitneerslag afgecentrifugeerd, dan treedt er bij toevoeging van het diazo-reagens wel weer onmiddellijk een roode kleur op. Dit is de indirecte reactie.

H i j m a n s v a n d e n B e r g h spreekt van dynamische- en mechanische bilirubine.

In het stroomende bloed kon geen bilirubinevorming worden

²⁰⁾ Der Gallenfarbstoff im Blute, Leiden, van Doesburg, tweede druk, 1928.

aangetoond, omdat na omsnoering van een arm het bilirubine-gehalte van het serum in beide armen gelijk bleek te zijn.

Bij lijders aan pernicieuze anaemie of haemolytischen icterus, bij wie een miltexcisie werd verricht ²¹⁾, bleek het serum uit de miltvena meer bilirubine te bevatten dan dat uit een perifere arterie. In de milt heeft dus wel, onder bepaalde ziekelijke omstandigheden bilirubinevorming plaats.

Over het algemeen wordt echter in normale omstandigheden aangenomen, dat de bilirubinevorming bijna uitsluitend in de lever plaats vindt. De milt heeft daarbij tot taak om het oude deel der erythrocyten minder weerstandskrachtig te maken, zoodat het haemoglobine in de lever tot bilirubine kan worden afgebroken. Vermoedelijk geschiedt dit in de stercellen van K u p f e r. Om de twee vormen van icterus te kunnen verklaren, neemt H i j m a n s v a n d e n B e r g h twee soorten van levercellen aan, waarvan de eene belast is met het vormen van bilirubine en de andere met de uitscheiding daarvan. Als men dit niet aanneemt, dan is het moeilijk om in te zien, waarom bilirubine in normale omstandigheden in het bloed voorkomt. Dan moet men aannemen, dat bilirubine zoowel naar de galcapillairen als naar het bloed wordt uitgescheiden. Volgens de veronderstelling van H i j m a n s v a n d e n B e r g h staan de levercellen, belast met de vorming van bilirubine, dit aan een bloedcapillair af, terwijl de uitscheidingscellen de gal-kleurstoffen met het bloed krijgen toegevoerd, maar niet alle bilirubine uitscheiden, doch een gedeelte in het bloed achterlaten, wat in de groote circulatie terecht komt.

Deze veronderstelling wordt bevestigd door G é r a u d e l ²²⁾ die spreekt van een „zône porte”, die belast is met de vorming van de bilirubine en een „zône sushépatique”, die zorgt voor de uitscheiding.

²¹⁾ Geciteerd naar het Handboek van Bethe en von Bergmann, S. 1272. Hijmans van den Berg, Snapper en Mulder: Der Gallen Farbstoff im Blute, Bl. 73.

²²⁾ Geciteerd naar Hijmans van den Berg, Snapper en Mulder. l. c.

Zooals bekend is, ligt de drempelwaarde van de uitscheiding van de bilirubine door de nier bij een gehalte van 1 : 70000, in het bloed.

Dit geldt uitsluitend voor mechanische bilirubine, dynamische bilirubine gaat niet in de urine over. Als men dus een grooter bilirubinegehalte in het serum vindt, zonder dat urobiline in de urine aantoonbaar is, dan is dus dynamische bilirubine hier tevens de oorzaak van.

Ook Bergmann en Eilbott hebben een belastingsproef voor de galuitscheiding van de lever aangegeven. Ze spuiten bilirubine in een armvena in en controleeren na 3 uur of het bilirubinegehalte van het bloed weer normaal is geworden. (Zie later).

DE GALACTOSEPROEF.

Proeven van Hofmeister ²³⁾ bij honden hebben aangetoond, dat de galactose het slechtst van alle suikers wordt geassimileerd.

Naar aanleiding daarvan heeft R. Bauer ²⁴⁾ in 1906 de galactose gebruikt om de leverfunctie te onderzoeken. Hij ging van de veronderstelling uit, dat, waar de galactose door een gezonde lever slecht wordt geassimileerd, dit door een zieke lever waarschijnlijk nog slechter zal geschieden.

Aan 13 gezonde personen gaf hij 30 gram galactose in een halve liter vocht op de nuchtere maag. Hierbij trad geen galactosurie op. Bij patienten met een leveraandoening was dit echter wel het geval. Bij stuwingslever en andere leverziekten werd 2 uur na de toediening geen galactose meer in de urine gevonden, terwijl bij levercirrhose de uitscheiding tot 9 uur toe duurde.

Aangezien hij de galactose ook als zoodanig in de urine

²³⁾ Archiv. f. experim. Path. u. Therapie. Bnd. 25 S. 240.

²⁴⁾ Wiener Mediz. Wochenschr. 1906, Nr. 1. Idem 1906, Nr. 52.

aantoonde, mocht hij ook inderdaad van een galactosurie spreken.

Bauer nam een aandoening van het geheele leverparenchym aan, in die gevallen, waar een galactosurie optrad, terwijl bij circumscripte aandoeningen de galactosurie uitbleef.

Verder vond hij bij patienten met steen of tumor geen of nagenoeg geen galactosurie, terwijl bij den icterus catarrhalis soms 25 % der toegevoerde hoeveelheid in de urine werd terug gevonden. Dit verschil werd door hem ook aangegeven als een differentiaal diagnosticum tusschen icterus, veroorzaakt door stuwung en icterus catarrhalis.

Fischler²⁵⁾ toonde bij honden met Eck'sche fistel en normale lever aan, dat 80 % van de toegevoerde galactose weer in de urine werd uitgescheiden, terwijl de tolerantie voor glucose en laevulose gelijk bleef.

Draudt²⁶⁾ heeft eveneens bij honden met Eck'sche fistel aangetoond, dat speciaal de lever het vermogen bezit om galactose in glycogeen om te zetten.

Roubitschek²⁷⁾ bepaalde bij konijnen eerst de galactose tolerantie en vergiftigde ze daarna met phosphor. De tolerantie daalde na enkele dagen belangrijk. Na het weglaten van den phosphor herstelde de tolerantie zich weer vrij snel, om bij een hernieuwde toediening weer te dalen.

Wörner²⁸⁾, die, om de darmresorptie te ontgaan, de galactose direct in een vena mesenterica inspoot, kreeg dezelfde resultaten als Roubitschek.

Dat de verlaagde tolerantie het gevolg is van een beschadiging van het leverparenchym en niet van een verhoogde doorlaatbaarheid van de nieren, bleek uit een geval van phosphorvergiftiging, waarbij de tolerantie slechts weinig was afgenomen. Bij obductie bleek het leverparenchym weinig te

²⁵⁾ Geciteerd naar ten Bokkel Huinink, Acad. Proefschrift 1930.

²⁶⁾ Geciteerd naar ten Bokkel Huinink. l. c.

²⁷⁾ Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bnd. 108. S. 225.

²⁸⁾ Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bnd. 110. S. 295.

hebben geleden, doch er was een vrij sterke nierbeschadiging, evenwel zonder galactosurie.

De opvattingen over de vraag, hoeveel galactose men, na belasting met 40 gram, in de urine als pathologisch heeft te beschouwen, loopen uiteen.

Bauer ²⁹⁾ nam aan, dat iedere hoeveelheid, die in de urine werd teruggevonden, reeds op een pathologischen toestand wees.

Maar Reisz en Jehn ³⁰⁾ wilden op grond van hun onderzoeken tot 2 gram nog als normaal zien aangemerkt.

Lepehne en Reisz ³¹⁾ beschouwen hoeveelheden boven 3 gram, na toediening van 40 gram galactose als zeker pathologisch, terwijl ze waarden tusschen 2 en 3 gram, twijfelachtig noemen.

Wagner ³²⁾ neemt 2 gram als bovengrens van het normale aan.

Door latere onderzoeken is echter wel bevestigd geworden, dat Bauer's opgave van de verschillende uitkomsten bij icterus catarrhalis en stuwingsicterus inderdaad vrij constant opgaat. Zoo geeft Lepehne op, dat bij 165 gevallen van icterus catarrhalis 80,5 % positief was, dus een duidelijke galactosurie vertoonde, terwijl bij 132 gevallen van afsluitingsicterus, er slechts 6.8 % positief was.

Icterus catarrhalis geeft de grootste hoeveelheid galactose in de urine, soms 10—14 gram (Reisz). Vaker vindt men 7 en 8 gram. Bij alle andere aandoeningen vindt men meestal negatieve uitkomsten, vermoedelijk is er, òf voldoende weefselregeneratie, òf er is genoeg gezond leverweefsel intact gebleven.

Een voetangel bij deze proef zijn de nerveuze elementen die

²⁹⁾ Wiener med. Woch. 1906, Nr. 1. Idem 1906, Nr. 52.

³⁰⁾ Deutsches Archiv. f. Klin. Med., Bnd. 108, S. 187.

³¹⁾ Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden. Abt. 4, Teil 6, Zweite Hälfte. Heft 1.

³²⁾ Zeitschrift f. Klin. Med. 1914, Bnd. 80.

er een rol bij kunnen spelen, zooals W a g n e r, P o l l i t z e r, H i r o s e, R e i s z e n L e p e h n e (l.c.) aantoonde.

Voor al de Morbus Basedowii geeft dikwijls positieve resultaten en ook voor neurasthenie en vagus-neurose is dit aangetoond, maar nog niet verklaard. Het verband tusschen zenuwstelsel en koolhydraatstofwisseling is genoeg bekend, ook zijn er verschillende theorieën over opgebouwd, maar tot een bevredigende oplossing is men nog niet gekomen.

Bij de beoordeeling dezer proeven dient men dus het bestaan dezer ziekten uit te kunnen sluiten.

V o i t e n B a u e r konden lichte diabetici, wat de galactose-tolerantie betreft, niet onderscheiden van gezonden, wat de veronderstelling doet rijzen, dat de galactose-assimilatie plaats heeft buiten den invloed van het pancreas om.

Een voorwaarde is echter, dat de nieren normaal moeten functioneeren, want ze moeten de galactose in de urine uitscheiden, iets wat bij beschadigde nieren een stoornis voor de waardeering der proef zou kunnen opleveren.

K a h l e r e n M a c h o l d ³³⁾ hebben daarom naast de galactosebepaling in de urine, het bloedsuikergehalte bepaald, na 40 gram galactose.

Hierdoor werd de eventueele fout van de nieren te niet gedaan. Ook t e n B o k k e l H u i n i n k ³⁴⁾ heeft op deze manier de galactose-belastingsproef ingericht. Hij bepaalde na ½, 1, 1½ en 2½ uur het bloedsuikergehalte en vergeleek dit met de nuchtere waarde. De bepaling geschiedde volgens B a n g.

Natuurlijk wordt hierbij alleen de hoeveelheid reduceerende stoffen in het bloed bepaald, daar het tot de publicatie van J. B o e r ³⁵⁾, waarover later meer zal volgen, onmogelijk was om galactose naast glucose kwalitatief en kwantitatief aan te toonen. De verhooging van het bloedsuikerpercentage berust

³³⁾ Wiener Klin. Woch. 1922, Nr. 18, Blz. 414.

³⁴⁾ Acad. Proefschrift, blz. 28.

³⁵⁾ J. Boer: Over het verloop van de belastingsgalactosaemie bij gezonden en patienten, Amsterdam, 1932. Acad. Proefschrift.

vermoedelijk wel op galactose, aangezien alle in de urine uitgescheiden suiker steeds galactose bleek te zijn.

Bij de 50 van ten Bokkel Huinink's proefpersonen, hij nam gezonden en patienten zonder leverbeschadiging, bleek de bloedsuikerverhooging sterk uiteen te loopen. Bij den een trad nauwelijks merkbare verhooging van den bloedsuikerspiegel op, bij den ander reeds sterke stijging, een half uur na toediening van de galactose. De minste stijging na een half uur bedroeg 0.010 %, de hoogste 0.079 %.

In 70 % van de gevallen werd het hoogste punt reeds na $\frac{1}{2}$ uur bereikt; bij 28 % werd dit pas na 1 uur bereikt. In 2 % van de gevallen bleef de curve na 1 uur op dezelfde hoogte als na $\frac{1}{2}$ uur. Na 1 uur trad bijna steeds een daling op, zoodat na $1\frac{1}{2}$ uur een lagere waarde werd gevonden dan na 1 uur, zelfs werd 9 maal de nuchtere waarde weer bereikt, in 13 gevallen keerde de curve pas na $2\frac{1}{2}$ uur geheel tot dit punt terug; 5 maal bleek na 1 uur de nuchtere waarde practisch weer bereikt te zijn.

Er zijn hier dus verschillende typen van curven, die normaal zijn; van een bepaald type is dus geen sprake. Wel kan men zeggen, dat bij een normale curve het verschil in hoogte met de nuchtere waarde na een half uur 0.080 % en na 1 uur 0.060 % niet te boven mag gaan, terwijl steeds na $2\frac{1}{2}$ uur de nuchtere waarde bereikt moet zijn.

Ging hij de galactosurie na, dan vond hij 5 gevallen negatief; in 21 gevallen sporen, in 6 gevallen minder dan 1 gram, in 8 gevallen 1—2 gram, in 4 gevallen 2—3 gram, in 1 geval 3 gram en in 1 geval 3.3 gram.

Hieruit bleek dus, dat waarden van 3—3.3 gram nog als normaal moesten worden beschouwd.

De bloedsuikerwaarden gaan lang niet altijd parallel met de urinesuikerwaarden, soms vindt men zelfs het omgekeerde.

Mogelijk ligt dit aan de drempelwaarde van de nier voor de galactose.

J. Boer ³⁶⁾ wijst in zijn proefschrift op de volgende feiten:

1e. Dat het mogelijk is glucose uit het bloed te verwijderen door adsorptie aan gist.

2e. Dat de galactose-concentratie daarbij niet verandert en daarna gewoon kan worden bepaald.

Op grond van deze feiten deed hij ook een reeks van galactosaemiebepalingen en vond een groote mate van uniformiteit, dus in tegenstelling met ten Bokkel Huinink.

Hij vond, dat de galactose niet langer dan $1\frac{1}{2}$ uur in het bloed aanwezig is, soms slechts 1 uur. De maximumstijging van de galactoseconcentratie bedroeg niet meer dan 40 mgr. %.

Op grond van zijn galactosebelastingsproeven constateert hij, dat het vraagstuk, of de vermeerderde glycosaemie afkomstig is van galactose of van de leverglycogeen, dan wel van beide, niet is uit te maken, maar hij constateert als feiten, „dat bij gezonde volwassenen, die nuchter galactose gebruiken, dikwijls een niet onbelangrijk deel der daaropvolgende bloedsuiker-verhooging op een vermeerderde glycaemie berust”.

Hij schuift de hooge stijging, die ten Bokkel Huinink in sommige gevallen vindt, voor een belangrijk deel op glucose-vermeerdering.

WATERPROEF.

Ook bij de waterhuishouding speelt de lever een belangrijke rol. Reeds L a m s o n en R o c a ³⁷⁾ vonden bij dieren met een Eck'sche fistel, waar dus de lever was uitgeschakeld, dat na intraveneuze toediening van physiologische NaCl-oplossing, het bloed na 2 uren nog hydraemisch was, terwijl bij dieren met een normale lever deze hydraemie hoogstens 40 minuten aanhield. Op de Röntgenfoto zagen ze tegelijkertijd een sterke opzwellling van de lever. Ze veronderstelden, dat er een afsluitsysteem bestond aan de vena hepatica, dat tot taak had het

³⁶⁾ J. Boer: Over het verloop van de belastingsgalactosaemie. Acad. Proefschrift, Amsterdam 1932.

³⁷⁾ Journal of Pharmacol. 1921, 17, 481.

vochtgehalte van het bloed te regelen. Inderdaad werden deze afsluiters in de levervena ook anatomisch aangetoond door Aray en Simmonds ³⁸⁾, alsook door Jaffé. Het bleken ringvormige spierbundeltjes te zijn.

Mautner en Pick ³⁹⁾ hebben experimenteel over de waterstofwisselingsfunctie van de lever gewerkt. Ze vonden, dat de uitschakeling van de lever door een Eck'sche fistel een grooten invloed uitoefent op het verloop van de waterdiurese.

Terwijl de normale hond pas na 50—60 minuten het per os gegeven water gaat uitscheiden, begint bij een hond met een Eck'sche fistel de diurese reeds na 20—30 minuten. Bij een normalen hond wordt het door de lever en weefsels opgenomen water slechts langzaam weer aan het bloed afgegeven en door de nieren uitgescheiden. Wordt nu de lever uitgeschakeld, dan ontbreekt aan het organisme de mogelijkheid, om het water in dat orgaan en klaarblijkelijk ook in andere weefsels aan te zamelen. Het aantal roode bloedlichaampjes daalt bij de waterproef bij een normalen hond met ongeveer een half tot één miljoen en bij een hond met Eck'sche fistel met meer dan twee miljoen.

Die schrijvers nemen aan, dat de lever niet slechts zuiver mechanisch de waterhuishouding kan beïnvloeden, maar dat zij ook langs hormonale weg de waterstofwisseling van de renale en de extra-renale weefsels mee regelt.

Cori en Mautner ⁴⁰⁾ vonden, dat het mechanisme van de lever-vena-krimp regulerend werkt in de waterhuishouding.

Tenslotte wezen Pick en Wagner ⁴¹⁾ naar aanleiding van een kind met leverziekte erop, dat de gebrekkige waterdiurese terug te brengen zou zijn op een hormonale hypofunctie van de lever. De normale lever zou de taak hebben naast de

³⁸⁾ Anat. record 18, 1920. Blz. 219.

³⁹⁾ Münchener Med. Woch. 62, 1915, S. 1141. Biochem. Zeitschr. 127, 1922, S. 72.

⁴⁰⁾ Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 26, 1922, S. 301.

⁴¹⁾ Wiener Med. Wochenschr. 15, 1923, S. 695.

mechanische regeling van de waterhuishouding, den toestand van maximale zwelbaarheid en zwelling van weefsels en bloedcolloïden te garandeeren (onder binding van water).

Adler ⁴²⁾ heeft geprobeerd bij een groot aantal leverpatienten storingen in de waterhuishouding aan te toonen. Hij nam daarvoor de Vollhardsche concentratie- en drinkproef. Hierbij krijgen de patienten nuchter 1½ liter slappe thee te drinken. Van te voren en 1—4 uur na dien worden de roode bloedlichaampjes geteld. Ieder ½ uur moet de patient urineeren. Voor en na het drinken, alsook 4 uur later wordt de patient gewogen. Bij menschen met een gezonde lever bleek er een goede wateruitscheiding te zijn, voldoende concentratievermogen en een slechts onaanzienlijke verdunning van het bloed. Bij leverzieken, met en zonder icterus daarentegen, kon een duidelijk verminderde diurese, een gebrekkig concentratievermogen en een sterkere bloedverdunning worden aangetoond. Deze storing van de leverfunctie en de waterhuishouding treedt, naar het schijnt, slechts bij zware veranderingen van het leverparenchym op.

Lichte gevallen van icterus catarrhalis en gevallen van cholelithiasis gaven normale uitkomsten.

Zakte de geelzucht bij den catarrhalen icterus af, dan werden ook de resultaten van deze proeven weer normaal. Ook kreeg men positieve uitkomsten bij levercirrhosen en carcinoom metastasen, die diffuus in de lever waren doorgegroeid. Doch ook een neurose reageerde positief, hoewel geen leverstoornis voorhanden was. Als er oedeem of ascites is, is die proef natuurlijk niet te gebruiken. Adler gelooft eveneens, dat buiten de mechanische factoren ook hormonale invloeden van de lever uit de waterstofwisseling reguleeren.

Pollitzer en Stolz ⁴³⁾ bevestigden de vondsten van Adler op grond van hun eigen studies en wezen erop, dat

⁴²⁾ Klin. Wochenschr. 1923. Bnd. 2. S. 1980.

⁴³⁾ Klin. Wochenschr. 1925, S. 266.

reeds Gilbert en Lereboullet de geringe diurese van leverzieken, door hen opsiurie genoemd, hadden beschreven.

Ook N. Landau en von Pap ⁴⁴⁾ bedachten een methode om de waterstofwisselingsfunctie van de lever te beproeven. Ze onderzochten, hoe de hydraemie was bij menschen met een gezonde en menschen met een zieke lever, na intraveneuze toevoer van vocht.

Bij menschen met een gezonde lever verdwijnt de hydraemie na de infusie binnen 1 uur of komt ze heelemaal niet tot stand. Bij leverzieken, patienten met icterus, levercirrhose, doorwoekering van de lever met carcinoommetastasen, zware lues van de lever met zwelling der milt, was de proef positief, dat is te zeggen: het dalen van het aantal roode bloedlichaampjes ten gevolge van kunstmatige hydraemie kon over 3—4 uur worden vervolgd.

Van speciaal belang is, dat bij den mechanischen stuwingsicterus, bij de galsteen en bij den haemolitischen icterus, de uitslag van de proef negatief is. Hieruit kan men besluiten, dat pas een sterke leverbeschadiging leidt tot een positieven uitslag van de proef, zooals ook reeds bleek uit Adler's proeven. Ook bleek hier weer, evenals bij Adler's uitkomsten, dat er bij vaso-neurotische menschen positieve resultaten kunnen optreden. In een geval van paralysis-agitans had het aantal erythrocyten na 3 uren nog niet de oude hoogte bereikt.

Pollitzer en Stolz ⁴⁵⁾ hebben nog een derde manier aangegeven om de waterhuishouding van de lever te beproeven. Ze hebben ontdekt, dat ieder lichaam een zeker residu aan water bezit om inwerkingen van de buitenwereld te niet te doen. De hoogte van dezen residu-waterspiegel leert men uit de lichaamsgewichtsvermindering in 24 uur na een intraveneuze injectie van 2 cc. van een 10% novasuroloplossing. Deze gewichtsafname is een nauwkeurig reagens op de storingen in de intermediaire waterhuishouding van longen en lever. Zoo

⁴⁴⁾ Klin. Wochenschr. 1923, S. 1399.

⁴⁵⁾ Klin. Wochenschr. 1924, Bnd. I.S. 534.

vindt men bij patienten met icterus, speciaal bij volledige galafsluiting een abnormale hoogte van het residuwater. Zoo bedraagt de gewichtsafname na novasurol, die bij gezonden 0—300—600 gram is en zelden de 1000 gram bereikt, hier 1000—3500 gram. Binnen 2—3 dagen bereikt het lichaam weer zijn oorspronkelijke gewicht. Bij het afnemen van den icterus daalt ook de hoogte van het residuwater en wordt het verschil tusschen normaal gewicht en gewicht na novasurol kleiner of normaal. Volgens zeggen van deze schrijvers kunnen ook de onschuldigste gevallen van catarrhalen icterus sterke stoornissen in de waterhuishouding teweegbrengen. Ze verklaren den verhoogden residuwaterspiegel van den patient met leverziekte door een functioneelen prikkelingstoestand van de spiertjes in de levervene, die den kramptoestand veroorzaken.

Ondertusschen is bij onze patienten de toestand minder eenzijdig. We hebben hier te maken met menschen, die eenigen tijd een zeer eenzijdig dieet hebben genuttigd en een min of meer sterke aceton-reactie in de urine vertoonden. Gedurende de eerste hongerdagen wordt de glycogeenvoorraad van de lever en voor een deel ook die van buiten de lever, verbrand. Het hart en het centrale zenuwstelsel behouden hun glycogeen zoo lang mogelijk.

Wanneer het glycogeen van de lever is verbruikt, kunnen dus alleen maar lichaamseiwit en lichaamsvet worden verbrand. Waar in het vuur van de koolhydraten de vetten volledig worden verbrand, zal dat nu niet meer kunnen en zullen de vetten daarbij niet verder ontleed worden dan tot het β -oxyboterzuur: diaceetzuur en aceton. Hetzelfde zal plaats hebben wanneer bij een KH-arm dieet, tegelijk veel vetten worden toegediend.

Onderzoekingen van recenten datum hebben aangetoond, dat de reactie van bloed en weefsels op een vrij constante waarde wordt gehouden. ⁴⁶⁾

⁴⁶⁾ S. Wryght. Applied Physiology. Blz. 227.

Waterige oplossingen van electrolyten zijn gesplitst in H-ionen en OH-ionen, die respectievelijk positief en negatief zijn geladen. De reactie van de vloeistof hangt er nu van af, of de H-ionen, dan wel de OH-ionen de overhand hebben. In het eerste geval is de vloeistof zuur en in het tweede geval is zij alcalisch. Duur zuurgraad wordt uitgedrukt als PH, waarvan de normale waarde voor het bloed ongeveer ligt tusschen 7.30 en 7.45. Als laagste waarde bij het diabetische coma, de ernstige vorm van acidose, wordt opgegeven een PH van 7.11. ⁴⁷⁾

Waar de PH van een neutrale oplossing 7 is, van een alcalische oplossing grooter en van een zure oplossing kleiner dan 7, is het bloed in het diabetische coma dus nog alcalisch. Het bloed wordt dus niet zuur. Van een echte acidosis kunnen we dan ook niet spreken, aangezien dit een vermeerdering van de waterstofionenconcentratie boven de normale grenzen beteekent. We spreken beter van ketosis als onder zekere omstandigheden te veel ketonlichamen, o.a. β -oxyboterzuur, in bloed en urine verschijnen.

Dat het bloed niet werkelijk zuur gaat reageeren, wordt verhinderd, doordat de genoemde zuren gebufferd worden. De bicarbonaten spelen bij deze buffering van het bloed de voornaamste rol. Wanneer een zuur met bicarbonaat in aanraking komt, wordt een zout en koolzuur gevormd. Zoolang de alcali-reserve van het bloed voldoende is, dus zoolang er nog bicarbonaten aanwezig zijn, kan geen ander zuur dan het vluchtige koolzuur circuleeren.

De zouten worden door de nieren uit het lichaam verwijderd, terwijl het koolzuur als vluchtig zuur door de longen bij de ademhaling wordt uitgescheiden.

Dit is de reden waarom bij de productie van zure lichamen geen echte acidose ontstaat, maar slechts een daling der alcali-reserve wordt waargenomen.

⁴⁷⁾ S. G. Zondek. Die Electrolyte. 1927. Blz. 192.

HOOFDSTUK II.

INRICHTING DER PROEVEN.

Voor het doel der proeven waren alleen patienten geschikt, die aan de volgende voorwaarden voldeden:

- A. De koolhydraat-stofwisseling moest ongestoord zijn.
- B. De lever moest normaal functioneeren.
- C. Geen interne secretiestoornis mocht aanwezig zijn.
- D. De nieren en het hart moesten normaal werken.

- ad A. Een gestoorde koolhydraat-stofwisseling zou immers reeds een beschadigden lever kunnen beteekenen.
- ad B. Bij een reeds van te voren gestoorde leverfunctie zouden eventueele afwijkingen even goed het gevolg kunnen zijn van een verergeren der leverziekte door suikeronthouding.
- ad C. Waar in den aanvang is gewezen op het groote belang van, en op het verband tusschen de verschillende interne secretieorganen onderling, behoeft dit punt geen nadere omschrijving.
- ad D. Eventueele stuwing zou de lever beschadigen.

Een belangrijk contingent van patienten viel dus reeds onmiddellijk uit, zooals de diabeten en patienten met andere stofwisselingsziekten. Verder de lijders aan leverziekten. Ook de patienten met stuwing zooals o.a. hypertensie, met wat de Franschen (Gilbert) noemen opsiurie, konden niet door ons worden gebruikt. Bovendien wilden en mochten we dergelijke patienten niet blootstellen aan de in zekeren zin „beschadigenden” invloed van het vet-groentedieet uit de proeven van Stenström.

De patienten, die er echter zeer voor in aanmerking kwamen, waren de maag-darm patienten, wanneer we op redelijke gronden een normale lever mochten aannemen. En bovendien zal het hongerdieet hun niet schaden, aangezien het slechts kort duurt en toch ook de eerste dagen van een kuur volgens Sippy slechts een beperkt aantal calorieën bieden.

In het begin van het onderzoek werd het dieet als volgt samengesteld:

Een week lang kreeg de patient 10 maal daags 55 gram room, bevattende 19.25 eiwitten, 137.5 vet, 19.25 koolhydraten of 1430 calorieën.

Den derden dag werd één ei bijgegeven, den vierden dag 2 en zoo stijgende, zoodat hij per dag 4 eieren kreeg, wat overeenkwam met 24.2 eiwitten, 20.4 vetten of wel 288 calorieën. Samen dus 43.45 eiwitten, 157.9 vetten, 19.25 koolhydraten, of 1718 calorieën. Van de patienten, met dit dieet gevoed, bleken echter maar enkelen op den duur een diabetische bloedsuiker-curve te vertoonen.

Daarom werd er gezocht naar een doeltreffender dieet:

100 gram matig vet rundvleesch, d.w.z. 21 eiwitten, 5 vetten en geen koolhydraten, te samen 132 calorieën.

2 eieren, d.w.z. 12.2 eiwitten, 10.2 vetten, geen koolhydraten, te samen 144 calorieën.

50 gram boter, d.w.z. 0.5 eiwitten, 42 vetten, geen koolhydraten, te samen 393 calorieën.

400 gram room, d.w.z. 14 eiwitten, 100 vetten, 14 koolhydraten, te samen 1040 calorieën.

100 gram groente, te kiezen tusschen:

Andijvie, waarin 1 eiwit, geen vetten, 2.6 koolhydraten, te samen 15 calorieën.

Bieten, waarin 2.2 eiwitten, 3.4 vetten, 3.2 koolhydraten, of 54 calorieën.

Spruitjes, waarin $1\frac{1}{2}$ eiwitten, 0.1 vetten, 3.4 koolhydraten, of 21 calorieën.

Het heele dieet omvat dus ten naastenbij: 50 eiwitten, 159

vetten, 17 koolhydraten, overeenkomende met 1740 calorieën.

Dit dieet leverde veel betere resultaten, zelfs dikwijls zoo sterk, dat na twee dagen reeds het dieet moest worden gestaakt, omdat er aceton in de urine optrad.

Als proefpersonen dienden dus alleen patienten, die in de kliniek kwamen met maaglasten.

Ze werden, zooals dat in de Interne Kliniek steeds gewoonte is, dadelijk op een vleesch- en groene-groenten-vrij dieet gesteld. Nadat dan de ontlasting chemisch en spectroscopisch op bloed is nagezien, en nadat de maaginhoud is onderzocht, worden er Röntgenfoto's van maag en bulbus gemaakt en daarna beoordeeld of er een ulcus ventriculi, dan wel ulcus duodeni aanwezig is en of operatief zal worden ingegrepen, of dat voorloopig met een kuur volgens Sippy getracht zal worden verbetering aan te brengen. Van de patienten, die voor het laatste in aanmerking kwamen, werd eerst een bloedsuikercurve gemaakt, waarna de bilirubine-belastingsproef werd uitgevoerd. Den volgenden dag werd dan een galactose bloedsuikercurve gemaakt, vooraf gegaan door de water-belastingsproef.

Nadat de patient 7 dagen op het eerstgenoemde dieet had gestaan, bleek echter zeer dikwijls, dat de tweede bloedsuikercurve na glucosebelasting absoluut geen verandering opleverde, zoodat toen het tweede besproken dieet werd gegeven.

Hierna kwam na 2 dagen en nooit later, reeds een diabetische bloedsuikerkromme voor den dag.

Het is wel zeer eigenaardig, dat bij een dergelijk betrekkelijk klein verschil in dieet, zooveel meer menschen diabetisch worden en in zooveel sterkere mate.

Immers bij toepassing van het eerste dieet waren er 43.45 eiwitten; 157.9 vetten; 19.25 KH, of 1718 Cal. tegen 50 eiwitten; 159 vetten; 17 KH, of 1740 Cal. in het tweede dieet. Dus een betrekkelijk gering verschil. Of dit het gevolg is van de groente, die in het tweede geval werd gegeven, weten we niet, maar we willen er op wijzen, dat S t e n s t r ö m van een vet-

groente-dieet spreekt. Het is wel nauwelijks aan te nemen, maar een feit is het, dat bij de eerste 10 patienten, die als proefpersoon op het eerste dieet werden gesteld, er zich slechts bij 3 een diabetische bloedsuikercurve ontwikkelde.

Met het tweede dieet daarentegen is dit resultaat slechts in één enkel geval niet voor den dag gekomen.

BLOEDSUIKERCURVEN.

De werkelijke kennis van de bloedsuikercurven is nog vrij jong; zoo schreven Liefmann en Stern in 1906 ⁴⁸⁾, dat het wel zeer eigenaardig was, dat er nog maar zoo weinig over de bloedsuiker bekend was, nòch onder normale-, nòch onder pathologische omstandigheden. In dien tijd dacht men, dat het er niets toe deed, op welk uur van den dag het bloed voor onderzoek werd afgenomen, omdat het suikergehalte van het bloed onafhankelijk zou zijn van de voeding.

Liefmann en Stern ⁴⁸⁾ hebben in 1906 voor het eerst bij rustende menschen, met nuchtere maag bepalingen gedaan. Ze vonden 0.065 % als laagste en 0.105 % als hoogste waarde.

Hiermee nog het meest overeenstemmende zijn de waarden, die Naunyn ⁴⁹⁾ in 1898 had gevonden.

Na Liefmann en Stern zijn er vele onderzoekers geweest, wier uitkomsten overeenstemden met de hunne. Van hen noemen we Hollinger ⁵⁰⁾ (1909), Frank (1910), Bing, Jacobsen, Leire, Bang (1913).

Bang beschouwde 0.120 % reeds als pathologisch. Latere onderzoekers hebben over het algemeen ongeveer dezelfde resultaten gevonden als de bovenvermelde. Zoo vond Hagedorn ⁵⁰⁾ in 1921, met gebruikmaking van de micromethode van Hagedorn-Jensen, bij 126 bepalingen de waarden

⁴⁸⁾ Über Glykaemie und Glykosurie, Biochem. Zeitschr. 1906, I, 299.

⁴⁹⁾ B. Naunyn: Der Diabetes mellitus, Wien 1898.

⁵⁰⁾ Geciteerd naar Pauli Soisalo: Über die Blutzucker curve des gesunden Menschen. Acta Soc. Medic. Fenn. Duod; Ser. B. Tom. 8. Fasc. 2.

van 0.062—0.109 % en Malmros in 1928, met gebruikmaking van de micromethode van Bang, vond de waarden 0.070—0.110 %. Verder werkten op dit gebied Joslin, 1928, Meyers-Baily en Folin-Wu. Voor zoover men uit de talrijke onderzoekingen, die gedaan zijn volgens de methode van Hagedorn-Jensen, conclusies mag trekken, (Hagedorn (1921), Staub (1921), Hansen (1923), Malmros (1928), schommelt het bloedsuikergehalte bij nuchtere, gezonde personen, tusschen 0.070 %—0.110 %. Waarden lager dan 0.070 % zijn ook gevonden, maar niet vaak, evenals waarden van 0.115 %—0.120 %. Malmros vond bij menschen van 60—70 jaar geen afwijking van de norm. Hofman ⁵¹⁾ vond in 1928 verhoogde nuchtere waarden bij werk verrichtende menschen.

Vele onderzoekers vonden bij verschillende ziekten verhooging van den nuchteren bloedsuikerspiegel; zoo vonden Williams en Humphreys ⁵²⁾ verhoogde waarden bij nephritiden, Johnson bij zware anaemieën (1921), Holsti (1923) bij arthritiden, Hansen (1924) bij apoplexieën, van Noorden (1927) bij hyperthyreoidismus, Andresen en Smidt (1927) bij infectieziekten.

Wat betreft het voorkomen van suiker in de urine, wist men reeds in het midden van de vorige eeuw, dat er na het eten van groote hoeveelheden suiker glycosurie kan optreden. Omstreeks 1900 zochten verschillende onderzoekers de tolerantie te bepalen van den mensch tegenover de verschillende suikers. (Worm Müller.) ⁵³⁾

Verscheiden onderzoekers vonden na hoeveelheden suiker per os, als 100—200 gram, geen verhooging van het bloedsuikergehalte. Vermoedelijk hebben deze onderzoekers het bloed op onjuiste tijden afgenomen, als het bloedsuikergehalte al weer aan het afnemen was.

⁵¹⁾ Klin. Wochenschr. 1928, 7, 2043.

⁵²⁾ Geciteerd naar Pauli Soisalo. l. c.

⁵³⁾ Arch. f. d. ges. Physiol. des Menschen u. d. Tiere. 1884, 34, 576.

T a c h a u (1911) vond een uur na de toediening van 100 gram glucose geen verhoogd bloedsuikergehalte.

De toestand werd echter geheel anders, toen B a n g ⁵⁴⁾ in 1913 een micromethode aangaf, waarmee het mogelijk bleek om uit zeer kleine bloedhoeveelheden van ongeveer 100 mGr., het bloedsuikergehalte te bepalen.

L e i r e ⁵²⁾ heeft toen bij een aan acromegalie lijdenden patient een suikerbelastingsproef uitgevoerd, terwijl hij dezen iedere 15 minuten bloed voor onderzoek afnam. Na deze, en onderzoekingen van E n g s t r a n d ⁵²⁾ en B e r g m a r k (1915) en van J a c o b s e n (1917) is het tenslotte duidelijk geworden, dat er bij menschen na het gebruik van koolhydraten steeds een kort durende periode van hyperglycaemie optreedt. Verder hebben J a c o b s e n en E n g s t r a n d aangetoond, dat de alimentaire hyperglycaemie bij diabetische personen veel sterker is uitgesproken dan bij gezonden. Hierin had men dus een middel gevonden om menschen met normale en menschen met een gestoorde pancreasfunctie van elkaar te onderscheiden.

De belangrijkste vraag, die zich hierbij voordeed, was, hoe hoog het bloedsuikergehalte bij den normalen mensch kan stijgen en op welke wijze het weer tot zijn normale waarde daalt. Met andere woorden, men moest het beloop van de bloedsuikercurve leeren kennen. Aanvankelijk gaf men voor de bepaling van een dergelijke curve vrij groote hoeveelheden suiker. Later is gebleken, dat geringere hoeveelheden dezelfde resultaten gaven en dat 50 gram suiker dezelfde curve gaf als 100 gram. (B e r g m a r k, 1914). H a g e d o r n was de eerste, die de hoeveelheid glucose afmat naar het lichaamsgewicht. In 1930 verscheen een proefschrift van P. S o i s a l o ⁵⁵⁾. Op grond van zijn zeer uitgebreide onderzoekingen komt hij tot de volgende voorwaarden, die men aan een normale bloedsuikercurve mag stellen: de bloedsuikerwaarde is bij een ge-

⁵⁴⁾ Biochem. Zeitschr. 1913, 49, 19.

⁵⁵⁾ P. Soisalo: Über die Blutzuckercurve des gesunden Menschen. Helsinki 1930.

zond mensch in nuchteren toestand ten hoogste 0.110 %. Bij de glucose tolerantie bepaling (doseering 1 gram glucose per K.G. lichaamsgewicht) stijgt het bloedsuikergehalte hoogstens tot 0.200 % en daalt binnen $2\frac{1}{2}$ uur weer tot 0.110 % of lager. Hij vond slechts in $\frac{1}{4}$ van zijn gevallen suiker in de urine na glucosebelasting.

Tegenwoordig wordt vrij algemeen aangenomen, dat men bij den normalen mensch een gemiddelde, nuchtere bloedsuikervaarde vindt van 0.090 %. Deze waarde stijgt na $\frac{1}{2}$ —1 uur tot zijn maximum van ten hoogste 0.180 %. Volgens Pollak ⁵⁶⁾ is de hoogte van den bloedsuikerspiegel een automatische prikkel voor de bloedsuikerregulatie, ongeveer zooals de temperatuur van het bloed den prikkelingstoestand van het warmtecentrum regelt. Bij een bloedsuikerconcentratie bij den normalen mensch, van maximum 0.180 % zou deze prikkel de insulinevorming in het pancreas aanzetten, waarna de geheele vermeerderde hoeveelheid in het bloed circuleerende glucose in de lever wordt vastgelegd als glycogeen.

Binnen 2 uur daalt het bloedsuikergehalte gewoonlijk tot 0.100 %, na $2\frac{1}{2}$ uur meestal zelfs lager dan de uitgangswaarde. Dit is de z.g. hypoglycaemische phase, die volgens Faltz ⁵⁷⁾ het gevolg zou zijn van een overmatige insulinevorming, t.g.v. van den prikkel van het hooge bloedsuikergehalte na 1 uur.

Bij een diabeet, waar een insulinetekort is, zal men dit dus nooit zien.

Verder wijkt de diabetische curve van de normale af, doordat zij hooger stijgt en langer hoog blijft.

INRICHTING DER BLOEDSUIKERBEPALINGEN.

Nadat van den proefpersoon, die nuchter moet zijn, enkele druppels bloed uit den vingertop zijn afgenomen, krijgt hij onmiddellijk 50 gram glucose, opgelost in 200 cc. water te

⁵⁶⁾ Geciteerd naar Lichtwitz, Klinische Chemie. Zweite Auflage, S. 224—225.

⁵⁷⁾ Wiener Archiv. f. Inn. Medizin. Bnd. 28, S. 51.

drinken. Daarna worden na 20, 40 en 60 minuten en na $1\frac{1}{2}$, 2 en $2\frac{1}{2}$ uur wederom eenige druppels bloed voor onderzoek afgenomen.

In het bloed werd naar de methode van Bang de suikervaarde bepaald. De samenstelling der uitkomsten van de verschillende bloedmonsters vormt de curve.

INRICHTING VAN DE GALACTOSEPROEF.

Nadat aan den patient, die ongeveer 9 uur moet hebben ge-
vast, dus met nuchtere maag, eenige druppels bloed voor
bloedsuikerbepaling zijn afgenomen, krijgt hij na te hebben ge-
urineerd, 40 gram galactose (Merck) opgelost in 200 cc.
vocht, te drinken. Dit moet onmiddellijk, dus vlug achter elkaar
worden opgedronken. Na $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$, 2, $2\frac{1}{2}$ uur wordt wederom
het bloedsuikergehalte bepaald, waarna de patient weer het
gewone dieet krijgt. De urine wordt verzameld in 2 porties ge-
durende 12 uur, iedere portie bevat de urine van 6 uur. Evenals
de nuchtere urine worden deze porties kwalitatief en quantita-
tief op suiker nagezien. Eerst wordt dus de reductiereactie
volgens Fehling toegepast en bij een positief zijn dezer
reactie wordt met de polarimeter van Mitscherlich het
aantal % bepaald. Waar we de totale hoeveelheid uitgescheiden
urine kennen, is het zeer eenvoudig het aantal grammen suiker
te berekenen, welk getal nog met 0.7 moet worden vermenig-
vuldigd om tot de juiste waarde voor galactose te geraken. ⁵⁸⁾

Bij de bloedsuikerbepalingen moeten 2 dingen goed in het
oog worden gehouden, iets waar ten Bokkel Huinink ⁵⁹⁾
op wijst. Bij de bepaling van het glucosegehalte volgens de
methode van Bang is het voldoende om het filtreerpapiertje
met bloed $\frac{1}{2}$ uur in de uittrekvloeistof te plaatsen. Bij de
galactose-bloedsuikerbepaling is dit niet voldoende. Het bleek

⁵⁸⁾ Rosenthaler, Der Nachweis Org. Verbindungen 1914, S. 199.

⁵⁹⁾ Acad. Proefschrift 1930 (l. c.)

hem n.l., dat hij door langer uit te trekken hogere waarden vond, iets wat bij de glucose niet het geval is.

Zijn ervaring is, dat het voldoende is, om het papiertje met bloed 1—1½ uur in de uittrekvloeistof te laten staan. Het tweede, waarop wordt gewezen is, dat voor vergelijking van verschillende onderzoekers steeds dezelfde bloedsuikeronderzoekmethode moet worden gevolgd. Het is n.l. zijn ervaring, dat hij met de methode van Hagedorn en Jensen, die minder oplettendheid vereischt, steeds hogere waarden vindt, dan volgens de methode van Bang, die door mij werd toegepast.

INRICHTING VAN DE WATERPROEF.

Op de nuchtere maag krijgt de patient, die van te voren heeft geurineerd, 1 liter water te drinken. Dit moet ongeveer binnen 5 minuten geschieden. Daarna moet de proefpersoon gedurende 4 uren, om het uur, zijn blaas ledigen.

De verschillende hoeveelheden worden gemeten en ten slotte samen opgeteld.

UITVOERING VAN DE BILIRUBINEBELASTINGSPROEF.

Vijftig milligram bilirubine (A.G. Bad Homburg) wordt opgelost in 10 cc. natrium-carbonaat van ½ %. Nadat de venapunctie is gedaan om het bilirubinegehalte van het bloed te kunnen bepalen, wordt de bilirubineoplossing in een armvena ingespoten. Drie minuten later wordt wederom een venapunctie gedaan en 3 uur later nog eens. Zoodat men dus een indruk krijgt, hoelang het bilirubinegehalte van het bloed verhoogd blijft na het inspuiten. In normale omstandigheden is dit na 3 uren weer tot het uitgangspunt teruggekeerd.

HOOFDSTUK III.

EIGEN ONDERZOEKINGEN.

Bij het nagaan van de resultaten, die de verschillende curven opleveren, gaan we uit van de wijze, waarop de galactosecurve zich verhoudt tot de glucosecurve.

Hierbij valt op, dat er 3 groepen zijn:

1. Evenals de glucosecurve in diabetischen toestand hooger stijgt dan de glucosecurve in normalen toestand, stijgt ook de galactosecurve hooger bij den tijdelijk diabetischen proefpersoon, dan dit in normalen toestand het geval was.

2. Maar ook het omgekeerde valt waar te nemen. De glucosecurve in diabetischen toestand stijgt weliswaar hooger dan in normalen toestand, maar bij de galactosecurve is dit juist andersom. Dus een hoogere stijging bij den normalen toestand.

3. Daar tusschen in plaatsen we die galactosecurven, die als het ware onverschillig ten opzichte van het dieet zijn gebleven, dus waar de beide galactosecurven hetzelfde vertoonen.

G r o e p 1 (omvattende 13 proefpersonen).

1. Patient W., oud 40 jaar, kwam in de kliniek wegens maaglasten. Röntgenologisch werd een ulcus duodeni bij hem vastgesteld.

Bij dezen patient werd direct na binnenkomst een glucose-belastingsproef uitgevoerd.

De glucosecurve (a) vertoont een normale reactie op de toegevoerde suiker. In de urine was geen glucose aantoonbaar.

De galactosecurve (b) levert evenmin iets bijzonders, zij het dan misschien dat de glycogeenarme phase hier ontbreekt, terwijl deze in curve (a) duidelijk aanwezig is. Dit pleit er misschien voor, dat de galactoseontleding een leverfunctie is, die geen insulineafscheiding in de hand werkt, dus buiten het pancreas omgaat.

Ook hier is geen galactose in de urine aangetoond. Een week later, nadat de patient dus 7 dagen op het eerst besproken dieet had gestaan, maakten we curve (c). Dit is een sterk diabetische curve, stijgende tot 0.238 %. In de urine werd geen glucose gevonden. De galactosecurve (d), die den volgenden dag werd gemaakt, is eveneens sterk diabetisch, stijgende tot 0.204 %.

Ook hier reduceerde de urine niet.

Hier hebben we dus een mooi voorbeeld van een diabetische galactosecurve na honger en mogelijke leverbeschadiging.

De waterproef werd gedaan even voordat de curven (b) en (d) werden gemaakt.

De acetonreactie van de urine was in beide gevallen negatief.

De eerste proef komt dus overeen met de niet-diabetische curve.

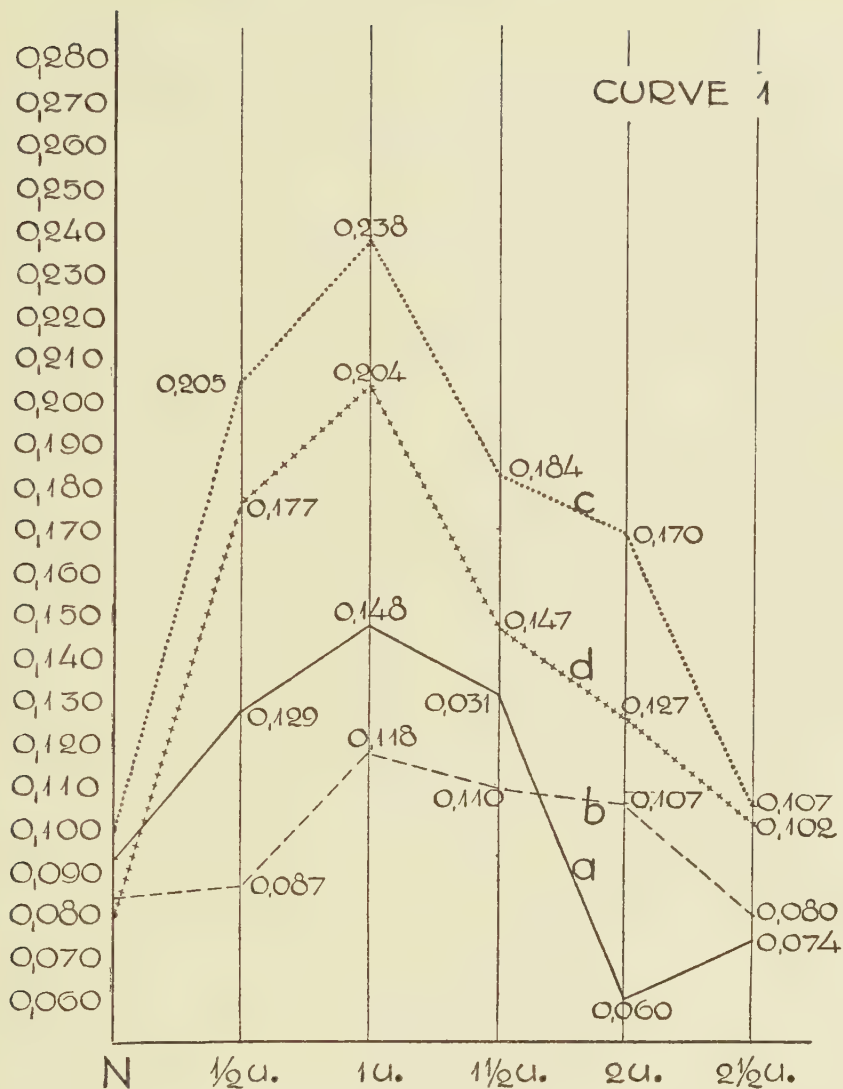
Na	1	uur	werd	610	cc.	uitgescheiden.
„	2	„	„	355	„	„
„	3	„	„	60	„	„
„	4	„	„	65	„	„

Totaal 1091 cc. uitgescheiden.

De volgende waterbelastingsproef valt samen met de diabetische galactosecurve.

Na	1	uur	werd	125	cc.	uitgescheiden.
„	2	„	„	625	„	„
„	3	„	„	225	„	„
„	4	„	„	120	„	„

Totaal 1095 cc. uitgescheiden.



- a. glucose. curve van 21 Dec. '32
 b. galactose. curve van 22 Dec. '32
 c. glucose. curve van 28 Dec. '32
 d. galactose. curve van 29 Dec. '32

Opmerkelijk is hier, dat de totale uitgescheiden hoeveelheden urine in beide gevallen gelijk zijn, maar dat het lichaam in diabetischen toestand het water langer vasthield. (Opsuri)

Ongeveer tot hetzelfde type behoorende is de patiente No. 2, Mej. de V., 41 jaar oud. Ze werd voor observatie van buikklachten in de kliniek opgenomen. Een ulcus ventriculi of duodeni was niet aantoonbaar, evenmin was er eenige afwijking van de buikorganen vast te stellen.

De glucosecurve, die bij haar werd gemaakt (a), stijgt tot 0.177 % en is dus licht verhoogd, maar verder verloopt zij vrij normaal. Ook de galactosecurve (b) vertoont geen afwijkingen. Nadat de patiente eenige dagen op dieet had gestaan, is 4 dagen later het tweede stel curven gemaakt. De glucosecurve (c) stijgt na 1 uur tot 0.257 % en daalt na 2½ uur slechts tot 0.114 %, alzoo een typisch diabetisch aspect biedende. Ook de galactosecurve (d) is tot 0.189 % gestegen en is dus ook diabetisch te noemen. In de urine werd nu 2.18 gram galactose gevonden, terwijl er 4 dagen eerder slechts 0.84 gram galactose werd uitgescheiden. Bij de glucosebelastingsproeven werd slechts in het tweede geval een spoor reductie aangetoond.

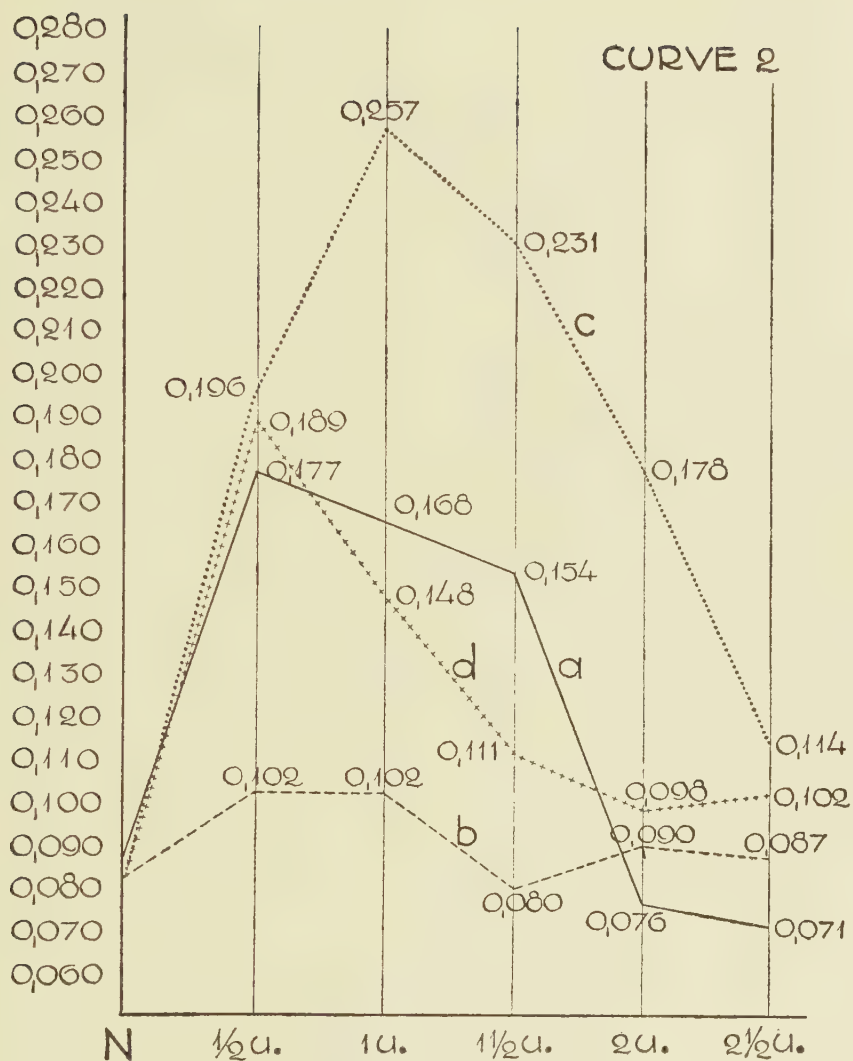
Bij de waterbelastingsproeven, overeenkomende met de curven (b) en (d), werden de volgende uitkomsten verkregen:

na 1 uur 450 cc.	na 1 uur 300 cc.
„ 2 „ 310 „	„ 2 „ 350 „
„ 3 „ 100 „	„ 3 „ 50 „
„ 4 „ 110 „	„ 4 „ 90 „
totaal 970 cc.	totaal 790 cc.

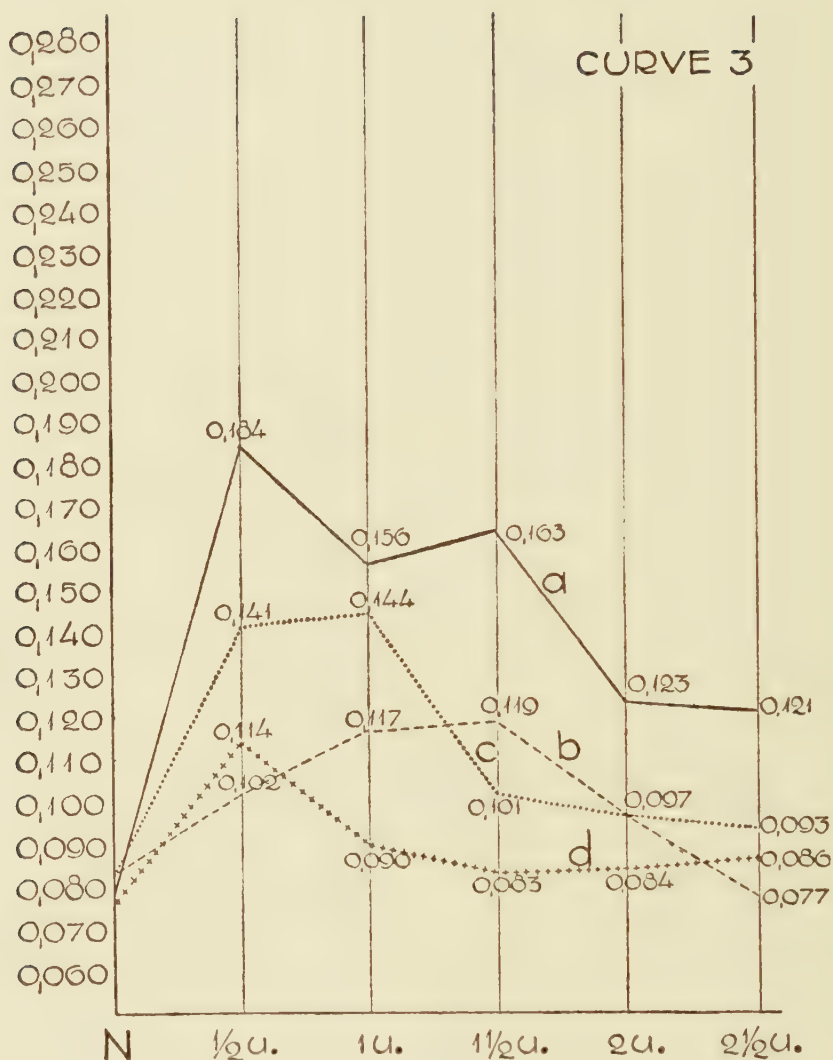
De acetonreactie in de urine was zeer gering positief.

Hier is dus eenige waterretentie, terwijl uit de uurscijfers blijkt, dat het lichaam in dit geval in de twee laatste uren niet extra veel water uitscheidt, zooals bij patient No. 1, integendeel, de getallen zijn kleiner.

CURVE 2



- a. glucose_curve van 12 Jan.'32
- b. galactose_curve van 13 Jan.'32
- c. glucose_curve van 16 Jan.'32
- d. galactose_curve van 17 Jan.'32



- a. glucose curve van 9 April '32
 b. galactose curve van 10 April '32
 c. glucose curve van 17 April '32
 d. galactose curve van 18 April '32

Patient No. 3, de J., 31 jaar oud, werd in de kliniek opgenomen ter behandeling van een ulcus duodeni, welk ulcus röntgenologisch was vastgesteld.

Deze patient is volgens de oorspronkelijke manier, eerst op het dieet geplaatst en toen zijn er na 7 dagen curven gemaakt.

De glucosecurve (a) is duidelijk diabetisch geworden, stijgende tot 0.184 % en duidelijk langzaam dalende tot 0.121 %. In de urine werd geen glucose teruggevonden. De galactosecurve (b) is, vergeleken bij de straks te bespreken tweede galactosecurve (d), toch ook duidelijk diabetisch, zij stijgt langzaam, na 1½ uur tot 0.119 %, om daarna te dalen tot haar uitgangspunt. Nadat de patient weer 8 dagen op KH-rijk dieet heeft geleefd, werden de volgende curven gemaakt, waarvan curve (c), de glucosecurve, niet meer zoo hoog stijgt, slechts tot 0.144 %, en ook curve (d), de galactosecurve, heel anders verloopt dan de straks besproken curve (b). Bij de laatste proef was geen galactose aantoonbaar in de urine, bij de voorlaatste slechts een spoor.

De waterproeven leverden het volgende op:

Toen de patient diabetisch was, scheidde hij uit per uur: 150, 375, 80 en 90 cc., dus totaal 695 cc. In normalen toestand, 8 dagen later, 270, 384, 175 en 127 cc., totaal 956 cc. De acetonreactie in het bloedserum was zwak positief. Ook hier vinden we weer, dat de laatste porties urine klein zijn.

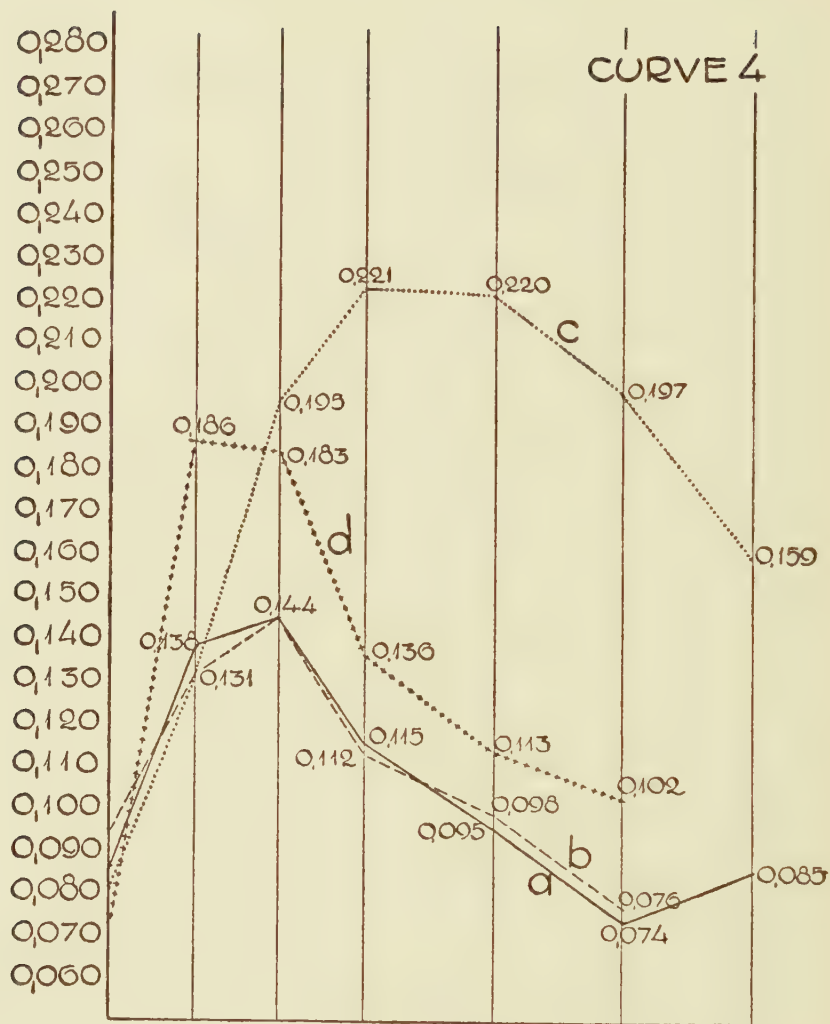
Bij dezen patient werd ook bilirubine ingespoten, zooals boven is beschreven.

De uitkomsten waren bij den tijdelijk diabetischen proefpersoon:

nuchter	0.76 maal	1 : 200.000
na 3 minuten	2.7 maal	„
na 3 uur	0.9 maal	„

De directe reacties waren allen negatief. In normalen toestand, 8 dagen later, vonden we, nuchter 0.80 E., na 3 minuten 2.5 E., na 3 uur 0.83 E.

Ook hier waren de directe reacties negatief. Er is dus niet het minste verschil aantoonbaar bij dezen patient.



N 20min. 40min. 1u. 1 1/2 u. 2u. 2 1/2 u.
 N 1/2 u. 1u. 1 1/2 u. 2u. 2 1/2 u. voor bend.

- a. glucose-curve van 4 Nov. '30
- b. galactose-curve van 6 Nov. '30
- c. glucose-curve van 13 Nov. '30
- d. galactose-curve van 14 Nov. '30

Patient No. 4, J. B., is een normaal uitziende man, die in de kliniek werd verpleegd voor een ulcus ventriculi en een dieetkuur volgens S i p p y onderging.

Bij dezen patient werd niet vooraf een dieet gegeven, doch er werd direct een glucose- en galactosebelastingscurve gemaakt. De glucosecurve (a) heeft een normaal beloop, stijgende tot 0.144 % en dalende tot beneden het uitgangspunt. De galactosecurve (b) volgt deze nagenoeg. Geheel anders is de curve 8 dagen later. De glucosecurve (c) stijgt na 1 uur tot 0.221 %, blijft na 1½ uur nog hoog, om dan langzaam te dalen. Na 2½ uur is hij nog 0.159 %. De patient is dus duidelijk diabetisch geworden. Ook de galactosecurve (d), heeft een verandering ondergaan. Hij stijgt stijl tot 0.186 % en daalt daarna langzaam, om na 2½ uur nog 0.102 % te zijn, dus nog niet zijn uitgangspunt te hebben bereikt.

In de urine van 12 uren werd nu 2.38 gram galactose uitgescheiden, terwijl de eerste maal slechts 1.2 gram werd uitgescheiden. Al is 2.38 gram nog geen dosis die het recht geeft om van een leverbeschadiging te spreken, toch is het aanzienlijk meer dan de 1.2 gr. van de eerste proef en bewijst dat de lever eenigszins is beschadigd, tenminste als de galactosebelastingsproef een zuivere lever-functieproef is.

Opmerkelijk is hierbij, dat de hoeveelheid glucose in de urine bij den diabetischen persoon niet was te bepalen, dus slechts een spoor bedroeg.

Glucose- en galactoseuitscheiding gaan in hetzelfde geval dus niet parallel.

De waterbelastingsproef bracht het volgende:

De normale uitscheiding was na één uur 200 cc., na 2 uur 300 cc., na 3 uur 200 cc. en na 4 uur 100 cc., totaal 900 cc.

De uitscheiding bij den diabetischen toestand bedroeg achtereenvolgens 61, 48, 60, 55 cc., totaal 224 cc.

De acetonreactie in de urine was positief.

Bij dezen patient werd de alcali-reserve van het bloed bepaald op 64.7 volume procent. Hierbij dient te worden ver-

meld, dat de patient A en B poeders bij zijn dieet had gekregen, dus buiten het dieet om. Ondanks een groote alcali-reserve is er toch een sterke waterretentie in het lichaam. Deze is zeer wel mogelijk aan leverbeschadiging te wijten.

De bilirubine-inspuiting gaf in normalen toestand de volgende uitkomsten:

Nuchter 0.9 E, na 3 minuten 2.9 E, na 3 uur 0.9 E.

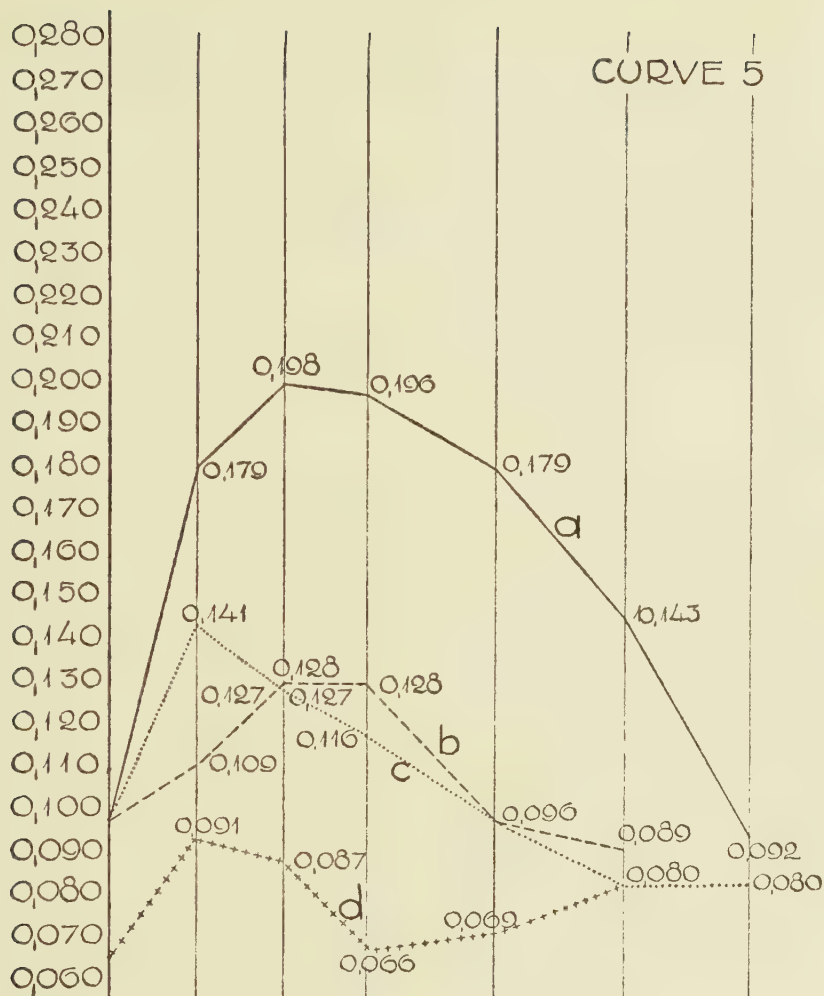
Acht dagen later: nuchter 1.1 E, na 3 minuten 3.2 E, na 3 uur 1.3 E.

In beide gevallen waren de directe reacties negatief. Ook hier levert de bilirubinebelastingsproef dus geen verschillen tusschen den normalen en den diabetischen toestand.

Patiënte No. 5, Mej. v. d. L., 23 jaar oud, was in de kliniek opgenomen voor observatie van buikklachten.

Op de röntgenfoto bleek, dat ze gastropse had. Verdere afwijkingen werden niet gevonden, met name niet van de lever. In de urine waren geen afwijkingen. Deze patiënte werd volgens de oorspronkelijke manier behandeld, dus eerst diabetisch gemaakt, waarna de curven volgden. De diabetische glucosecurve (a) stijgt na 40 minuten tot 0.198 %, om daarna langzaam te dalen. In de urine was geen reductie aantoonbaar. De galactosecurve (b) stijgt ook tamelijk hoog in vergelijking met curve (d), blijft eenigen tijd hoog, om daarna langzaam te dalen. In de urine van 12 uren was slechts 0.4 gram galactose. Geheel anders is 9 dagen later het beeld geworden, nadat de patiënte veel KH had genuttigd. De glucosecurve (c) stijgt nu slechts tot 0.141 % om daarna snel te dalen.

In de urine was geen suiker aantoonbaar. De galactosecurve (d) is zeer weinig oplopend, vooral vergeleken bij de diabetische curve (b). In de urine van 12 uren bevond zich nu geen galactose. Ook hier vinden we dus weer, dat de lever de aangeboden galactose aanzienlijk minder goed kan verwerken dan in normalen toestand. De waterbelastingsproef in diabetischen toestand gaf 755 cc., in porties van 120, 440, 130 en



N 20 min. 40 min. 1 u. 1 1/2 u. 2 u. 2 1/2 u.
 N 1/2 u. 1 u. 1 1/2 u. 2 u. 2 1/2 u. voor bend.

- a. glucose_curve van 8 Febr.'31
- b. galactose_curve van 9 Febr.'31
- c. glucose_curve van 17 Febr.'31
- d. galactose_curve van 18 Febr.'31

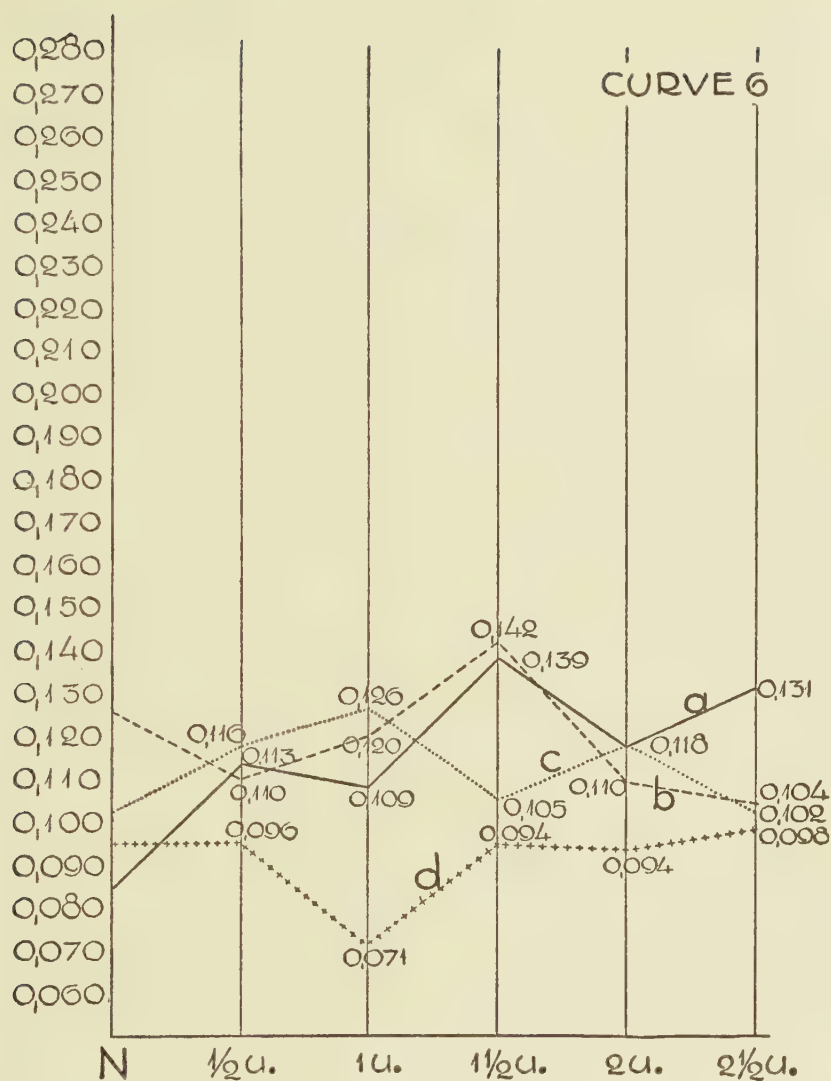
65 cc., terwijl er in normalen toestand 9 dagen later 1030 cc. werd uitgescheiden, in porties van 230, 450, 190 en 150 cc. De acetonreacties in de urine waren negatief. Ook hier weer zijn de 2 laatste uurporties van de diabetische persoon aanzienlijk kleiner dan in den normalen toestand.

Het bloedbilirubinegehalte tijdens de belastingsproef was bij de diabetische persoon nuchter 0.66 E, na 3 minuten 2.5 E, na 3 uur 0.8 E.

In normalen toestand waren deze getallen 0.71 E, 2.6 E, 0.9 E. Alle directe reacties waren negatief. Dus ook hier weer is geen verschil tusschen den diabetischen en den normalen toestand.

Patient No. 6, B., 54 jaar oud, was reeds jaren lijdende aan een ulcus ventriculi. Hij werd in de kliniek opgenomen wegens een maagbloeding, waar de poliklinische diagnose van ulcus ventriculi werd bevestigd. Andere afwijkingen werden bij den patient niet gevonden, noch lichamelijk, noch in de urine. Deze patient, die een Sippykuur zou ondergaan, werd na het klinische onderzoek, op het door mij als tweede aangegeven dieet geplaatst, waarna een glucose- en galactosecurve werden gemaakt.

De glucosecurve (a) heeft een zeer eigenaardig beloop. Beginnende bij 0.084 % stijgt zij slechts langzaam, om pas na 1½ uur haar grootste hoogte, 0.139 %, te bereiken. En ook daarna blijft zij nog hoog, na 2½ uur zelfs nog 0.131 %. Dit is, wat de hoogte van het bloedsuikergehalte betreft, weliswaar geen diabetische curve, maar wel vanwege het zoo juist beschreven verloop. In de urine werd geen glucose aangetoond. De galactosecurve (b), die den volgenden morgen werd gemaakt, vangt aan bij 0.125 %, dus den indruk gevend, dat de lever in dien tijd de aangeboden suiker nog niet aan het bloed heeft onttrokken. In het eerste ½ uur daalt nu het bloedsuikergehalte tot 0.110 %, om daarna, na 1½ uur, te stijgen tot 0.142 %, ook weer na den zelfden tijd als de glucosecurve dat deed. In de urine was geen galactose aantoonbaar. Twee



weken later, na een sterke KH-rijke voeding, werden de volgende curven gemaakt.

De glucosecurve (c) heeft nu weer een eigenaardig schommelend beloop en ook de galactosecurve (d) vertoont na 1 uur een plotselinge inzinking, die mogelijk het gevolg is van een momentane, grootere insulineafscheiding. In geen van beide gevallen was er eenige reductie in de urine. Tusschen de curven (b) en (d) is echter een groot verschil, zoowel wat hoogte als beloop aangaat, zoodat ook hier de lever wel eenigszins zal hebben geleden door de voeding met weinig KH en veel vet en eiwit.

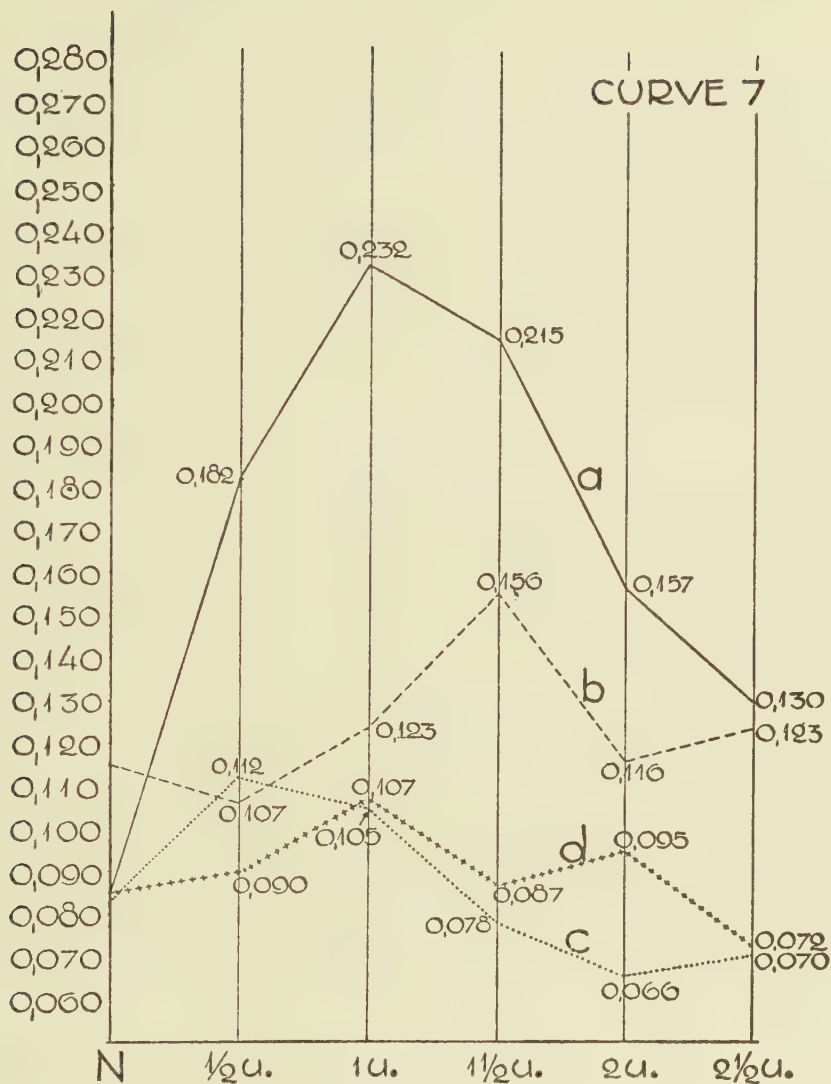
De waterbelastingsproeven, overeenkomende met de curven (b) en (d), vertoonen beide een sterke retentie van water in het lichaam. De aceton-reactie in de urine was negatief, terwijl de serum-aceton-reactie zwak positief was. Bij de tweede waterproef was ook deze negatief.

In het eerste geval, overeenkomende met curve (b), werd in totaal 195 cc. uitgescheiden en wel in uurporties van 55, 50, 40 en 50 cc.

Veertien dagen later werd slechts 410 cc. uitgescheiden, overeenstemmend met curve (d). Omdat deze patient korten tijd later is ontslagen, kon er niet nogmaals een onderzoek worden ingesteld.

Patient No. 7, v. d. B., werd eveneens met een Sippydieet in de kliniek verpleegd, voor een *ulcus ventriculi*.

Na eenigen tijd op het vroeger besproken, eerste dieet te hebben gestaan, werden bloedsuikercurven gemaakt. De glucosecurve (a) is sterk diabetisch geworden. Zij stijgt na 1 uur tot 0.232 %, om na 2½ uur nog 0.130 % te bedragen. De galactosecurve (b) die den volgenden dag werd gemaakt vangt aan bij 0.118 %. Dus ook weer hier is het bloedsuikergehalte zelfs den volgenden dag nog niet weer tot den norm teruggekeerd. De curve loopt langzaam omhoog, om na 1½ uur haar hoogtepunt te bereiken; daarna is er geen afwijking meer.



- a. glucose curve van 27 Juni '31
 b. galactose curve van 28 Juni '31
 c. glucose curve van 15 Juli '31
 d. galactose curve van 16 Juli '31

In de urine, na de curven (a) en (b), werd geen reductie gevonden. Opmerkelijk is dus het verschillende beloop van de curven (a) en (b). Als de aangetoonde galactose gedeeltelijk uit glucose bestond, zou (b) toch meer het type van (a) moeten vertoonen. 18 dagen later werden de volgende curven gemaakt.

De glucosecurve (c) heeft nu een normaal beloop. Na $\frac{1}{2}$ uur heeft zij haar hoogtepunt bereikt, waarna er zooveel insuline wordt afgescheiden, dat zij langzaam daalt tot na 2 uur en dan nog even stijgt op de wijze, zooals F a l t a aangaf en die hij glycogeen-arme phase noemde.

De galactosecurve (d) is ook geheel anders geworden dan curve (b). Zij stijgt slechts weinig, om na 1 uur haar hoogtepunt te bereiken, waarna zij geleidelijk daalt. Ook hier verschillen curven (b) en (d) aanzienlijk van elkaar, zoodat de lever wel beschadigd moet zijn. Het is hier weer moeilijk aan te nemen, dat de nog al van curve (c) verschillende curve (d), voor een deel haar bloedsuikerhoogte aan glucose te danken zou hebben.

De acetonreactie van de urine en van het bloedserum waren bij de verschillende waterbelastingsproeven negatief.

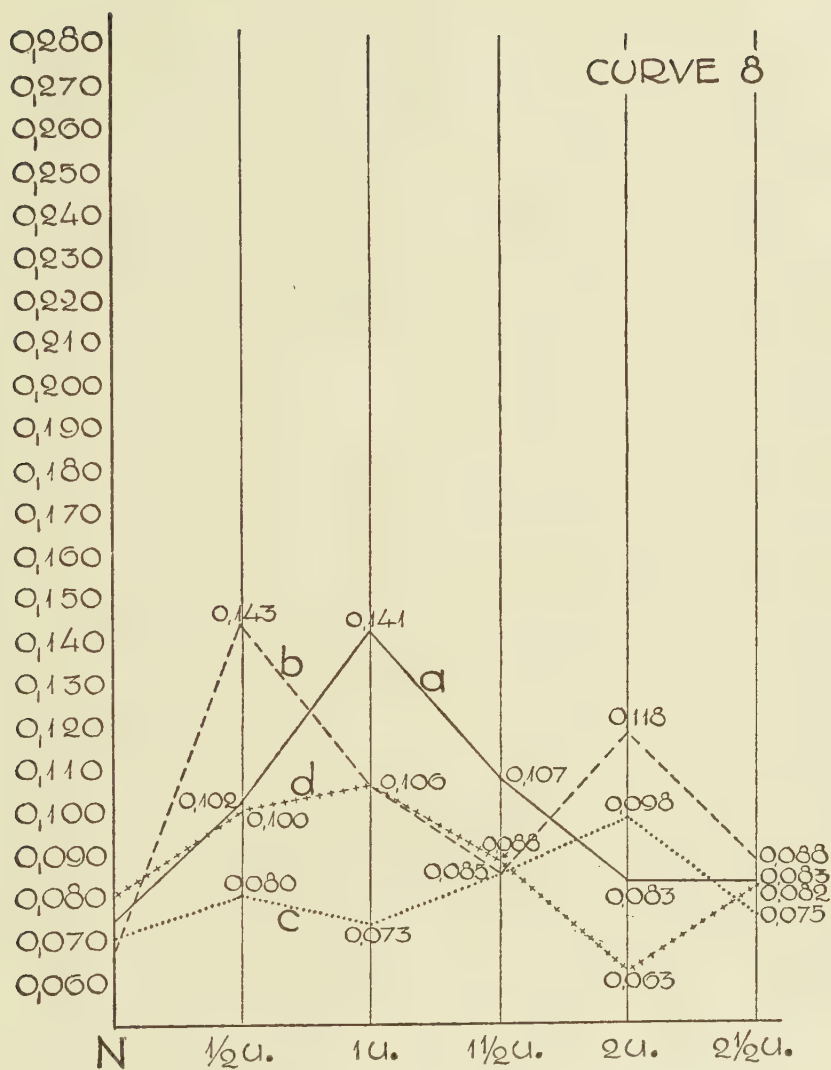
In diabetischen toestand werd per uur 170, 540, 85 en 95 cc. uitgescheiden dus totaal 890 cc.

Ook hier weer valt op dat de laatste uurporties zeer klein zijn, vergeleken met de laatste uurporties 18 dagen later, toen ze 465, 400, 380 en 150 cc. of totaal 1395 cc. bedroegen.

Hier is dus een absoluut negatieve acetonreactie in het bloedserum, zoodat de waterretentie wel op de beschadigde lever moet worden geschoven.

Patient No. 8, A. J., oud 61 jaar, vertoonde op de Röntgenfoto een ulcus duodeni, waarom hij in de kliniek voor een Sippykuur werd opgenomen.

Andere afwijkingen werden bij nader onderzoek niet gevonden. In de urine werden geen abnorme reacties aangetoond. Nadat de patient 7 dagen op het eerst besproken dieet was



- a. glucose_curve van 25 Juli '31
 b. galactose_curve van 26 Juli '31
 c. glucose_curve van 12 Aug. '31
 d. galactose_curve van 13 Aug. '31

geplaatst, werden de verschillende bloedsuikercurven gemaakt.

De glucosecurve (a) is niet zuiver diabetisch te noemen, maar vergeleken bij de normale curve (c), is zij toch aanzienlijk verhoogd. In geen van beide gevallen werd glucose in de urine aangetoond.

De galactosecurve (b) vertoont, wat in deze curven zelden voorkomt, een veel sneller stijgen tot de zelfde hoogte, maar overigens wijkt zij weinig af van de glucosecurve (a).

In de urine werd een spoor galactose aangetoond. 18 dagen later, nadat de patient op een KH-rijk dieet had gestaan, werden de volgende curven gemaakt. In de eerste plaats curve (c).

Deze vertoont als eigenaardigheid, dat zij pas na 2 uur haar grootste hoogte bereikt, maar overigens zijn de getallen zoo laag, dat zij toch nog tot de normale curven mag worden gerekend.

De galactosecurve (d), die den volgenden dag is gemaakt, blijft eveneens veel lager, dan de galactosecurve 18 dagen eerder. Tevens vertoont zij de glycogeenarme phase.

De waterbelastingsproef in diabetischen toestand, gaf een totaal van 905 cc. in uurporties van 60, 380, 280 en 185 cc. 18 dagen later waren deze getallen, in normale omstandigheden 200, 600, 400 en 250 cc., met een totaal van 1450 cc.

Ook hier zijn de laatste getallen in den normalen toestand grooter dan in den diabetischen toestand.

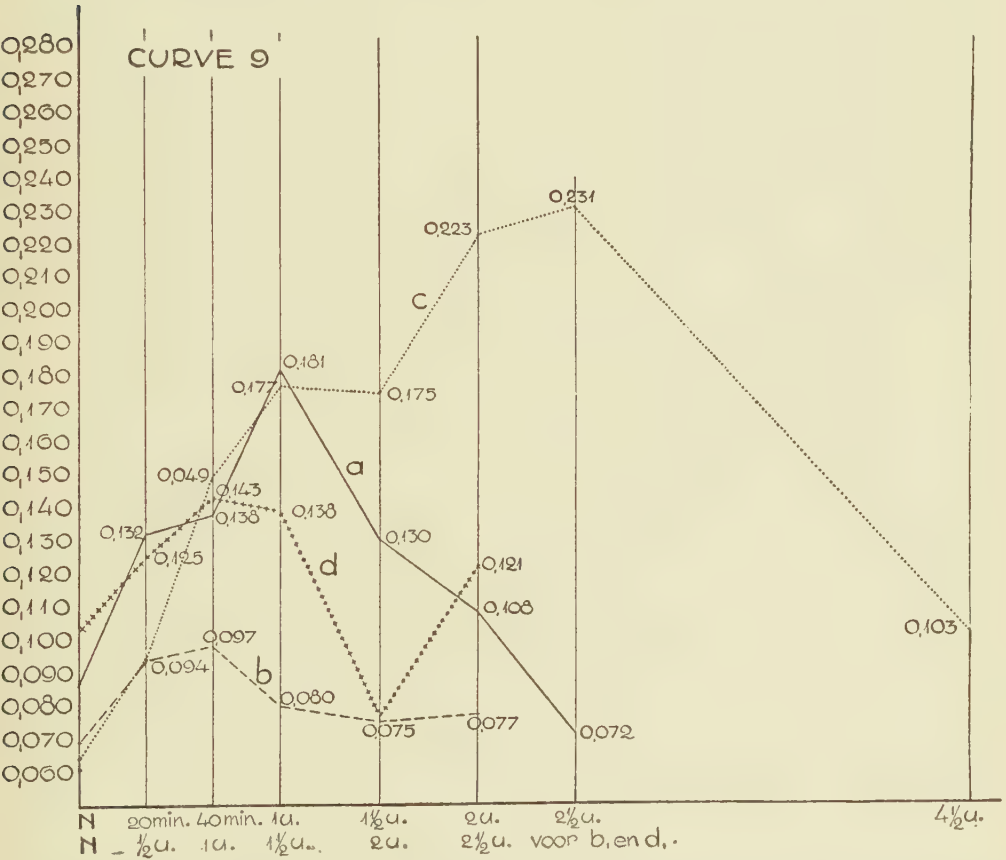
Aceton was in de urine niet aantoonbaar.

Patiënte No. 9, Mej. W., onderging in de kliniek een Sippy-kuur voor een ulcus duodeni. Bij deze patiente werd, zonder dat er een bepaald dieet aan was voorafgegaan, een glucosecurve gemaakt (a).

Deze heeft na 1 uur haar maximum bereikt van 0.181 % en is na 2½ uur tot beneden het aanvangspunt gedaald. De curve stijgt dus voor een normale curve iets te hoog. In de urine kon geen suiker worden aangetoond. De galactosecurve van den

volgenden dag (b) is een zeer rustige, normale curve. In de urine werd een spoor reductie gevonden.

Na 9 dagen werden de volgende curven gemaakt, waarvan de glucosecurve (c) onmiddellijk opvalt, doordat zij na $2\frac{1}{2}$ uur pas op haar hoogtepunt is gekomen van 0.231 %. Na $4\frac{1}{2}$ uur bleek de curve nog ver boven het beginpunt van 0.062 % te zijn en wel op 0.103 %. Hier hebben we dus een sterk diabetische kromme gekregen. In de urine was een spoor suiker aan te toonen.



a. glucose-curve van 3 Nov. '30
b. galactose-curve van 5 Nov. '30

c. glucose-curve van 12 Nov. '30
d. galactose-curve van 13 Nov. '30

Ook de galactosecurve (d) stijgt tot 0.143 % na 1 uur en is na 2 uur weer beneden het aanvangspunt teruggekeerd, om na 2½ uur nog weer te stijgen tot 0.121 %. Dus een duidelijke glycogeenarme phase. In de urine was slechts een flink spoor galactose aantoonbaar. Ook hier vinden we dus een aanzienlijk verschil tusschen de beide galactosecurven en ook weer hier valt op, dat de bij elkaar behorende glucose- en galactosecurven geheel van elkaar verschillen, al vertoonen ze beide een stijgende lijn. Maar niet alleen curven (c) en (d) verschillen van elkaar, maar ook (a) en (b), bij welke laatsten we een onbeschadigde lever aannemen. De galactosestofwisseling is dus waarschijnlijk voor een groot deel van de lever afhankelijk en de glucose van het pancreas; anders zouden de bij elkaar hoorende curven wel meer overeenstemming vertoonen.

De waterhuishouding werd tevens weer twee malen belast, overeenkomende met de tijdstippen, waarop de curven (b) en (d) werden gemaakt, dus met 9 dagen tusschenpoos.

In niet diabetischen toestand werd 940 cc. urine uitgescheiden, in porties van 150, 490, 200 en 100 cc. Na het dieet waren die porties slechts 96, 50, 40 en 25 cc., of in totaal 211 cc. Hier is dus een duidelijke oliguri, zonder opsiuri.

De acetonreactie van de urine was sterk positief, terwijl de alcalireserve 37,5 volumeprocent bedroeg. Vanwege de aciditeit der weefsels mag hier geen uitspraak gedaan worden.

Evenmin als de vorige malen, leverde hier de bilirubinebelastingsproef iets op. Het bilirubinegehalte van het serum was in niet diabetischen toestand nuchter, 1 E, na 3 minuten 3.7 E, na 3 uur 0.8 E.

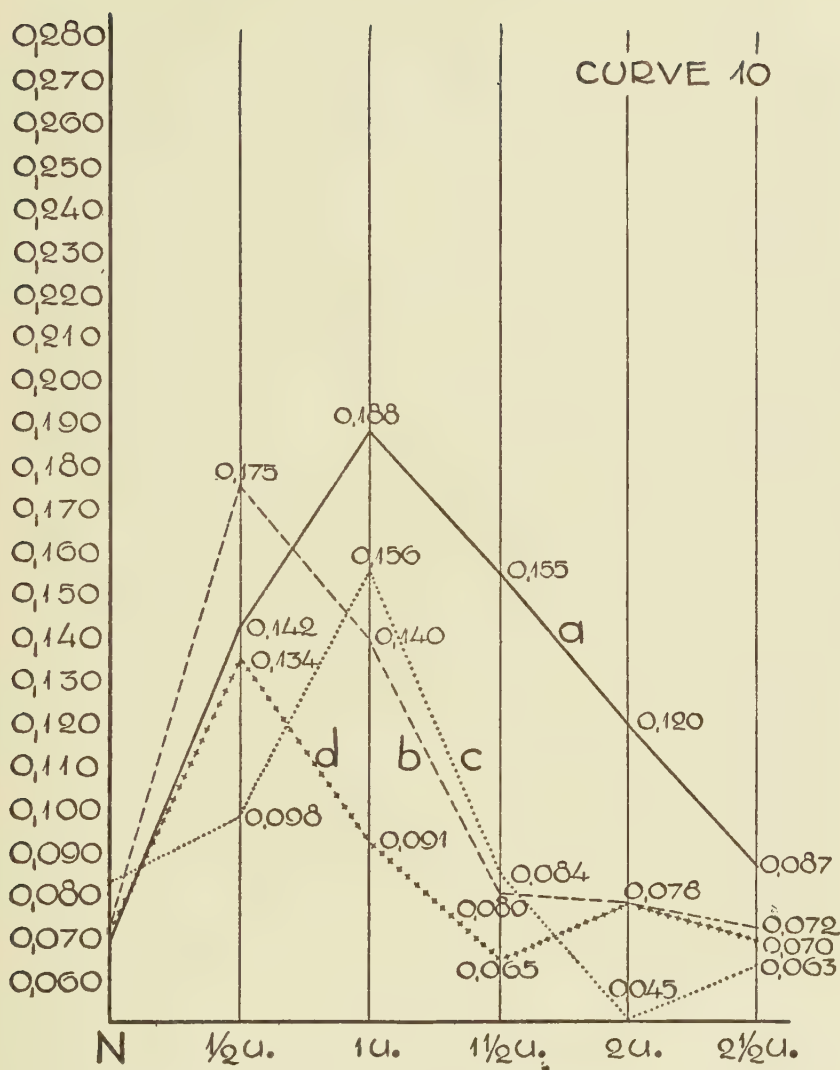
In diabetischen toestand waren deze getallen nuchter 1.2 E, na 3 minuten 3.3 E, na 3 uur 1.6 E. De directe reacties waren alle negatief. De verschillen na 3 uur, in het eene geval 0.8 E, in het andere geval 1.6 E, zeggen niet veel. Deze proef is aan te groote fouten onderhevig, dan dat uit dit kleine verschil conclusies zouden mogen worden getrokken.

Patient No. 10, K., leed evenals de vorige patiente aan een ulcus duodeni, waarvoor een Sippykuur in de kliniek was geïndiceerd. Na 7 dagen op het eerste dieet te hebben geleefd, werden de verschillende curven gemaakt. De glucosecurve (a) is duidelijk diabetisch geworden, aangezien zij stijgt tot 0.188 % en na $2\frac{1}{2}$ uur nog niet op haar uitgangspunt is teruggekeerd. In de urine was geen reductie aantoonbaar. De galactosecurve (b) stijgt iets sneller, maar vertoont overigens vrijwel hetzelfde aspect, is alleen vroeger tot den norm teruggekeerd. In de urine was een spoor van galactose aantoonbaar. De glucosecurve (c), 14 dagen later, is nog niet weer geheel normaal, maar toch stijgt zij slechts tot 0.156 % terwijl de vorige 0.188 % bereikt. Tevens daalt de kromme sneller en daalt aanzienlijk onder het aanvangsgetal, om na $2\frac{1}{2}$ uur dit getal weer bijna te hebben bereikt.

De urine reduceerde niet. De galactosecurve (d), den volgende dag gemaakt, is eveneens minder steil dan de vorige, een verschil van 0.041 %. Eveneens was in deze urine een spoor galactose aantoonbaar. Dus ook hier is de galactosecurve in diabetischen toestand steiler dan normaal.

De waterbelastingsproeven gaven in diabetischen toestand de uurnummers 190, 250, 50 en 40 cc., totaal 530 cc. en in normalen toestand, 14 dagen later, 450, 500, 90 en 40 cc. of totaal 1080 cc.

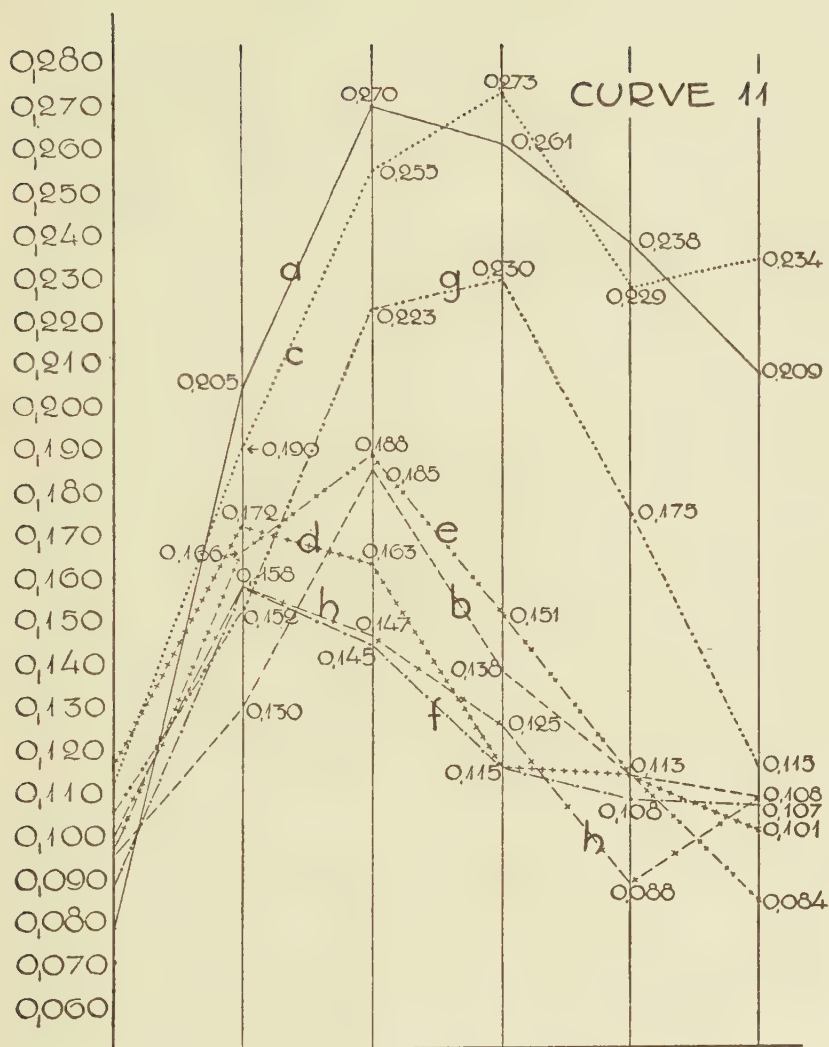
De acetonreactie van de urine was zeer zwak positief in het eerste geval en negatief in het tweede geval.



- a. glucose-curve van 31 Juli '31
 b. galactose-curve van 1 Aug. '31
 c. glucose-curve van 13 Aug. '31
 d. galactose-curve van 14 Aug '31

Patient No. 11, D. W., 39 jaar oud, kwam in de kliniek wegens maaglasten. Bij algemeen onderzoek werden geen afwijkingen bij hem gevonden. Hij maakte een krachtigen, gezonden indruk. Er waren geen buikorganen palpabel. De urine leverde geen bijzonderheden. De Röntgenfoto bracht de diagnose: *ulcus duodeni*. De patient werd eenige dagen op het besproken dieet geplaatst en vertoonde toen een kromme zooals op de afbeelding onder (a) is aangegeven, dus hoog stijgend en langzaam dalend. Den volgenden dag werd de galactosecurve (b) gemaakt en ook deze is duidelijk diabetisch, stijgende tot 0.185 %. Bovendien werd in de urine een sterke reductie gevonden, overeenkomend met 2,4 gram suiker. Na 8 dagen werd de patient opnieuw aan een belastingsproef (c) onderworpen, terwijl hij in dien tijd veel KH had gebruikt. Nu blijkt echter, dat de curve nog sterker het diabetische type vertoont, d.w.z. ze stijgt langzamer en hooger en blijft langer hoog dan curve (a). De daarna gemaakte galactosecurve (d) daarentegen, verschilt in wezen niet veel van haar voorgangster, behalve misschien dat zij iets minder diabetisch is geworden. Er was slechts een geringe reductie in de urine. Weer 2 weken later werd toen nogmaals de belastingsproef herhaald, curve (e). Deze glucosecurve is aanzienlijk minder diabetisch, dan de vorige, al is zij met haar stijgen tot 0.188 % toch nog diabetisch te noemen. De bijbehorende galactosecurve (f) is eveneens lager dan de vorige, doch ook nog diabetisch. In de urine werd 2.1 gram galactose gevonden.

Na 8 maanden is de proef herhaald, toen de patient op mijn verzoek nog eens terug kwam. De glucosecurve (g) is nu weer veel sterker diabetisch geworden, dan zij den laatsten keer was, terwijl de galactosecurve (h) nagenoeg gelijk is gebleven aan de voorlaatste (f). De uitgescheiden hoeveelheid galactose in de urine bedroeg 1.57 gram. Deze curve (g) geeft ons wel eenig recht om te vermoeden, dat hier een diabetes mellitus in het spel is, al heeft de patient dan ook geen bezwaren, die in die richting wijzen. Opmerkelijk is het hier echter, dat de



N 1/2 u. 1 u. 1 1/2 u. 2 u. 2 1/2 u.

- a. glucose-curve van 18 Mei '31
- b. galactose-curve van 19 Mei '31
- c. glucose-curve van 26 Mei '31
- d. galactose-curve van 28 Mei '31
- e. glucose-curve van 11 Juni '31
- f. galactose-curve van 12 Juni '31
- g. glucose-curve van 9 Febr. '32
- h. galactose-curve van 10 Febr. '32

laatste galactosecurve gelijk is gebleven aan de voorlaatste, terwijl de laatste glucosecurve de voorlaatste aanzienlijk overtreft in diabetischen zin.

Bij dezen patient zijn eveneens wateruitscheidingsproeven gedaan, iedere keer op den zelfden dag als de galactosebelastingsproef plaats vond. (Vóór dien tijd.) Ten eerste overeenkomend met de curven (a) en (b):

Na 1 uur 72 cc., na 2 uur 300 cc., na 3 uur 60 cc. en na 4 uur 44 cc., of totaal 476 cc. De urine vertoonde een zwak positieve acetonreactie.

Ten tweede overeenkomend met de curven (c) en (d):

Na 1 uur 150 cc., na 2 uur 148 cc., na 3 uur 120 cc. en na 4 uur 98 cc., of totaal 516 cc.

Nu was er in het bloed en in de urine geen aceton aan te toonen.

Ten derde overeenkomend met de curven (e) en (f):

Na 1 uur 245 cc., na 2 uur 135 cc., na 3 uur 120 cc. en na 4 uur 135 cc., of totaal 635 cc.

Er was geen aceton in de urine aantoonbaar.

Ten vierde overeenkomend met de curven (g) en (h):

Na 1 uur 60 cc., na 2 uur 600 cc., na 3 uur 200 cc., en na 4 uur 100 cc., of totaal 960 cc.

Er was geen aceton in de urine aantoonbaar vóór de galactose- en glucosebelastingsproeven.

Terwijl dus het wateruitscheidingsvermogen geleidelijk is gestegen, is de patient niet geleidelijk diabetisch geworden, integendeel: curve (g) bewijst dat er althans geen verband bestaat tusschen glucosestofwisseling en wateruitscheiding. Ook bij de galactose schijnt dit niet het geval te zijn. Verder blijkt, dat de acidose niet verantwoordelijk gesteld kan worden voor het tekort aan wateruitscheiding, zooals blijkt uit het derde curvencomplex (e en f).

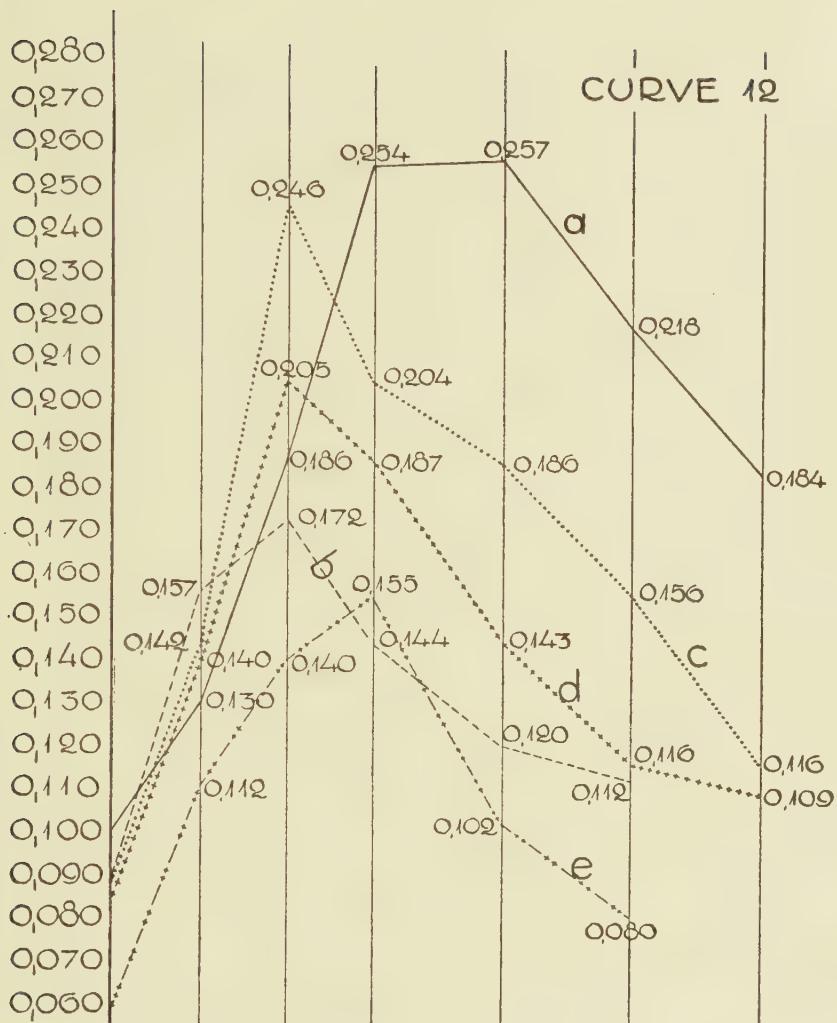
De glucosecurve is niet meer diabetisch en er is geen aceton in het bloed en in de urine en toch is de wateruitscheiding slechts 635 cc.

Patient No. 12, B. B., oud 56 jaar, werd in de kliniek opgenomen voor observatie van een carcinoma ventriculi. In de urine werden geen afwijkingen gevonden. Na eenige dagen op het als eerste beschreven dieet te hebben geleefd, werden de bloedsuikercurven gemaakt.

De glucosecurve (a) is zeer diabetisch. Zij vangt aan bij 0.100 % en bereikt na 2 uur haar grootste hoogte 0.257 %, om na 2½ uur nog 0.184 % te zijn. In de urine was geen suiker aantoonbaar. De galactosecurve (b) is ook diabetisch en bereikt na 1 uur haar grootste hoogte 0.172 %. Daarna volgt een geleidelijke daling, maar na 2½ uur is de hoogte nog 0.112 %. In de urine werd 2.2 gram galactose gevonden. Na 7 dagen werd wederom een glucosecurve gemaakt (c). Deze is, hoewel in mindere mate dan curve (a), toch nog diabetisch. Na 40 minuten heeft zij reeds haar grootste hoogte van 0.246 % bereikt en na 2½ uur is deze nog 0.116 %. Door een abuis is den volgenden dag geen galactosecurve gemaakt. Weer 7 dagen later werd de proef herhaald; curve (d), de glucosecurve, is nog diabetisch, ondanks dat de patient 14 dagen normaal dieet had gevolgd. De galactosecurve (e) bereikt na 1½ uur de grootste hoogte, 0.155 % en daalt daarna geleidelijk. In de urine werd 2.39 gram galactose gevonden. Dus ook deze patient was lijdende aan een echte diabetes.

De waterproeven, die voor de galactosebelastingsproeven werden gedaan, brachten de volgende uurscijfers: In diabetischen toestand 18, 50, 26 en 25 cc., totaal 119 cc. en 14 dagen later 70, 50, 52 en 46 cc., totaal 218 cc.

De acetonreactie der urine was positief.



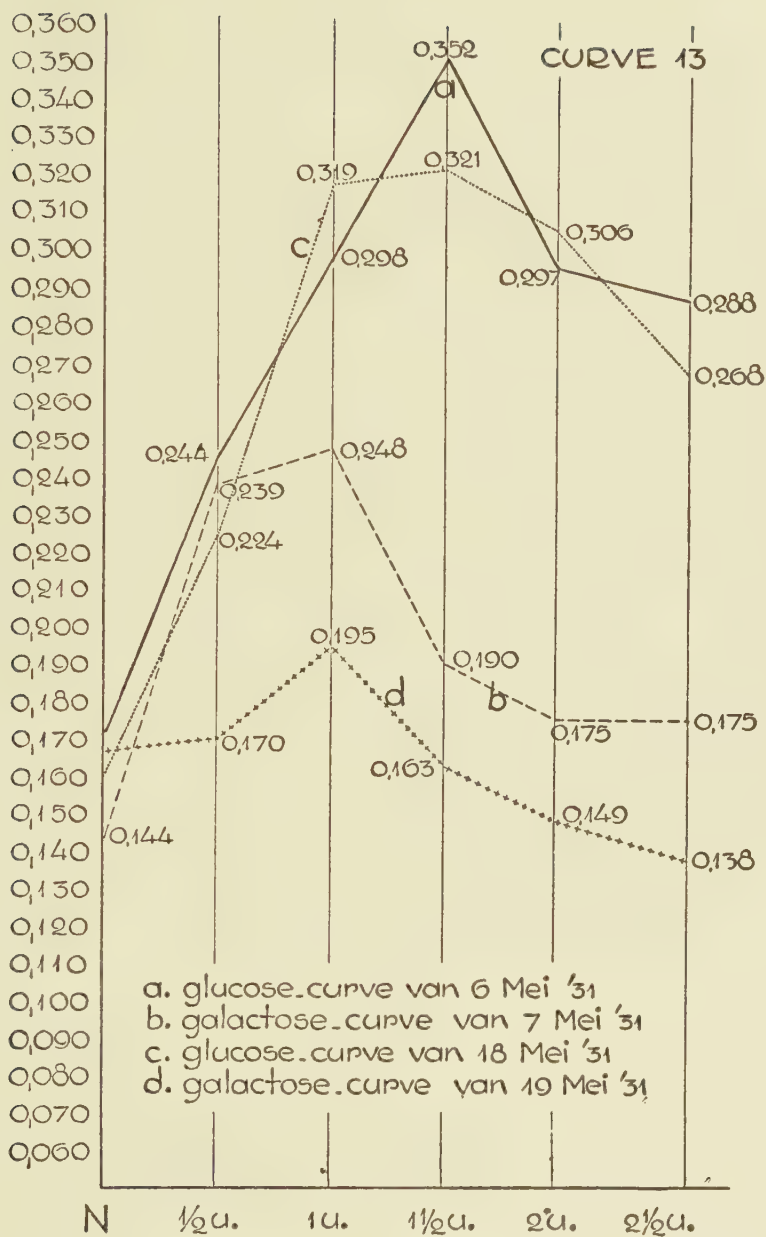
N 20 min. 40 min. 1u. 1 1/2 u. 2u. 2 1/2 u.
 N 1/2 u. 1u. 1 1/2 u. 2u. 2 1/2 u. voor b. en e.

- a. glucose-curve van 17 Nov. '30
- b. galactose-curve van 18 Nov. '30
- c. glucose-curve van 24 Nov. '30
- d. glucose-curve van 1 Dec. '30
- e. galactose-curve van 2 Dec. '30

Patient No. 13, A. T., werd in de kliniek opgenomen voor observatie van een cardia carcinoom. Na eenigen tijd op dieet te hebben gestaan werd de glucosecurve (a) gemaakt. Deze is sterk diabetisch, stijgende tot 0.352 %. In de urine werd veel suiker gevonden evenals voor de proef. De galactosecurve (b) stijgt tot 0.248 % na een uur en is eveneens zeer diabetisch. In de urine was $1\frac{1}{2}$ % suiker. 12 dagen later, na normaal dieet, was de glucosecurve (c) nog diabetisch, evenals de galactosecurve (d). Hierbij was 1.4 % suiker in de urine. Hoewel de curven (b) en (d) aanzienlijk verschillen, zijn ze beide toch diabetisch te noemen. Ook deze patient was een lijder aan diabetes mellitus.

De waterproeven brachten de volgende cijfers, bij negatieve acetonreacties in het bloed en in de urine:

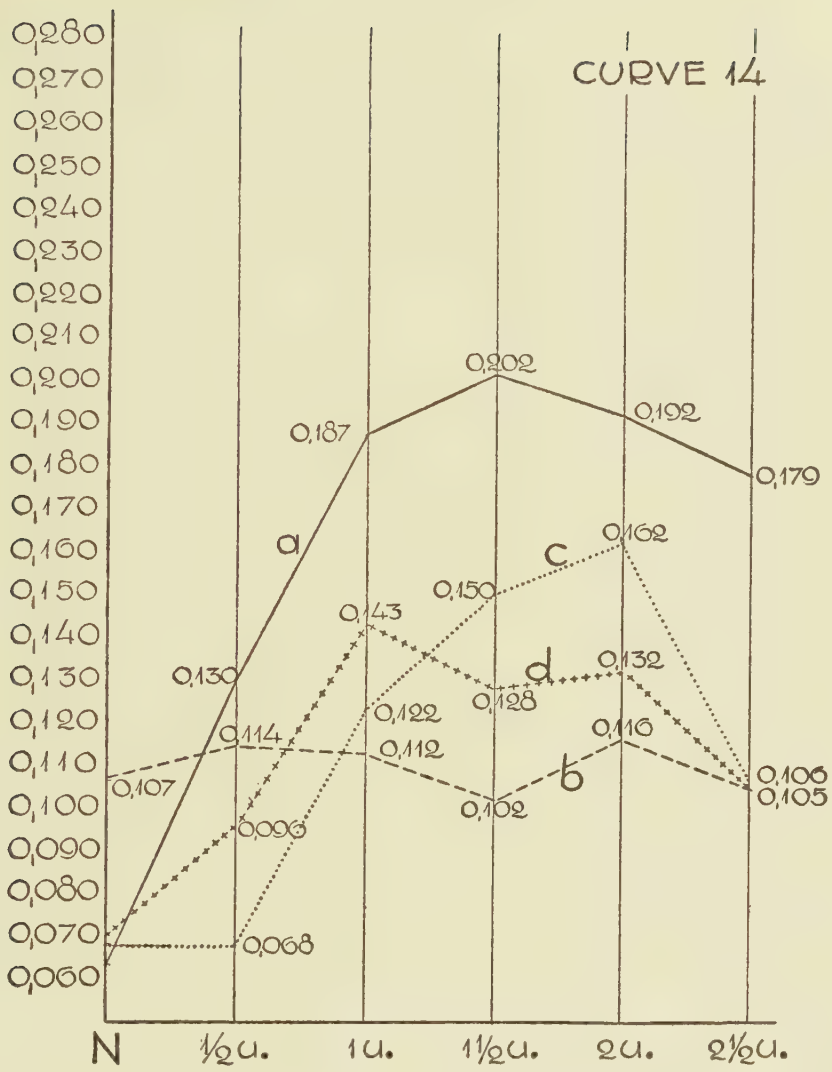
Na het dieet 88, 318, 250 en 200 cc. of totaal 856 cc. en later 276, 342, 260 en 126 cc. of totaal 1004 cc.



De volgende groep bevat patienten wier galactosecurve, in diabetischen toestand, in tegengestelde richting liep.

Patient No. 14, L. J., oud 63 jaar, was lijdende aan een ulcus duodeni met pylorus-stenose, waarvoor hij ter observatie in de kliniek was opgenomen. Nadat hij eenige dagen op dieet was gesteld, werd de glucosecurve (a) gemaakt. Deze stijgt langzaam, om pas na $1\frac{1}{2}$ uur haar grootste hoogte te bereiken en daarna slechts zeer langzaam te dalen, om na $2\frac{1}{2}$ uur nog 0.179 % te zijn. De galactosecurve (b), die den volgenden dag werd gemaakt, vertoont een zeer rustig karakter. Zij begint zeer hoog, bij 0.107 %, wat erop wijst, dat het bloedsuikergehalte nog hoog was door de proef van den vorigen dag. Deze kromme stijgt slechts uiterst weinig. Ze blijft nagenoeg gedurende de volle $2\frac{1}{2}$ uur op dezelfde hoogte. In de urine was geen galactose aantoonbaar. Na 11 dagen, gedurende welken tijd de patient een KH-rijk dieet had genuttigd, werden de proeven herhaald. De glucosecurve (c) is nu veel rustiger geworden, al stijgt ze toch nog na 2 uur tot 0.162 %, maar daarna volgt een steile daling. Bij geen van de beide glucosebelastingsproeven was suiker in de urine aantoonbaar. De galactosecurve (d) heeft nu echter de eigenaardigheid dat zij sterk stijgt, vergeleken met curve (b). Na 1 uur heeft zij 0.143 % bereikt, daarna volgt slechts een langzame daling, na $2\frac{1}{2}$ uur tot 0.105 %, terwijl het uitgangspunt 0.070 % was.

De waterproeven zijn bij dezen patient absoluut onbetrouwbaar, omdat hij veel heeft uitgebraakt.

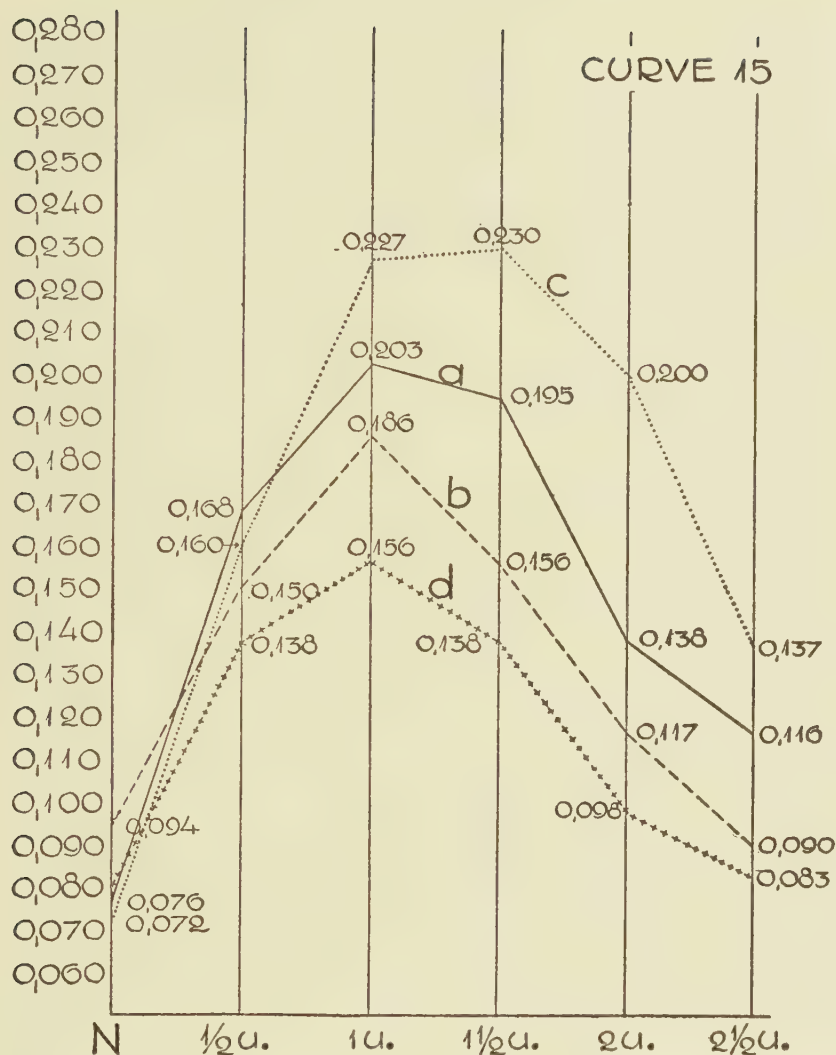


- a. glucose-curve van 13 Juni '32
- b. galactose-curve van 16 Juni '32
- c. glucose-curve van 26 Juni '32
- d. galactose-curve van 27 Juni '32

Patient No. 15, P. P., is een krachtige, jonge man, die in de kliniek werd opgenomen voor een voort te zetten Sippykuur ter genezing van een ulcus duodeni. In de urine waren geen afwijkingen te vinden. Onmiddellijk na binnenkomst werd curve (a), de glucosecurve, gemaakt. Deze begint bij 0.075 %, stijgt na een uur tot 0.203 %, daalt dan geleidelijk en heeft na 2½ uur het aanvangspunt nog niet weer bereikt, doch is dan nog 0.116 %.

Tot onze groote verwondering hebben we hier dus te maken met een diabetische curve. Waarschijnlijk is deze het gevolg van het onvoldoende dieet, dat de man thuis heeft gekregen tijdens zijn maaglasten. De galactosecurve (b) is de trouwe volgelinge en loopt, hoewel iets lager, vrij constant parallel met de glucosecurve. Daarna kreeg de patient gedurende twee dagen het als tweede besproken dieet en den derden dag werd wederom een glucosecurve (c) gemaakt. Deze vertoont het diabetische type nog veel sterker. Zij stijgt na een uur tot 0.227 %, na 1½ uur tot 0.230 %, daarna daalt zij geleidelijk tot 0.137 %. Ook hier is weer, evenals bij den vorigen proefpersoon, de galactosecurve (d), lager dan de galactosecurve (b). Mocht dus de lever door het KH-arme dieet al beschadigd zijn, in de galactosecurve komt het niet tot uiting. In de urine werd bij geen van de vier belastingsproeven suiker aangetoond.

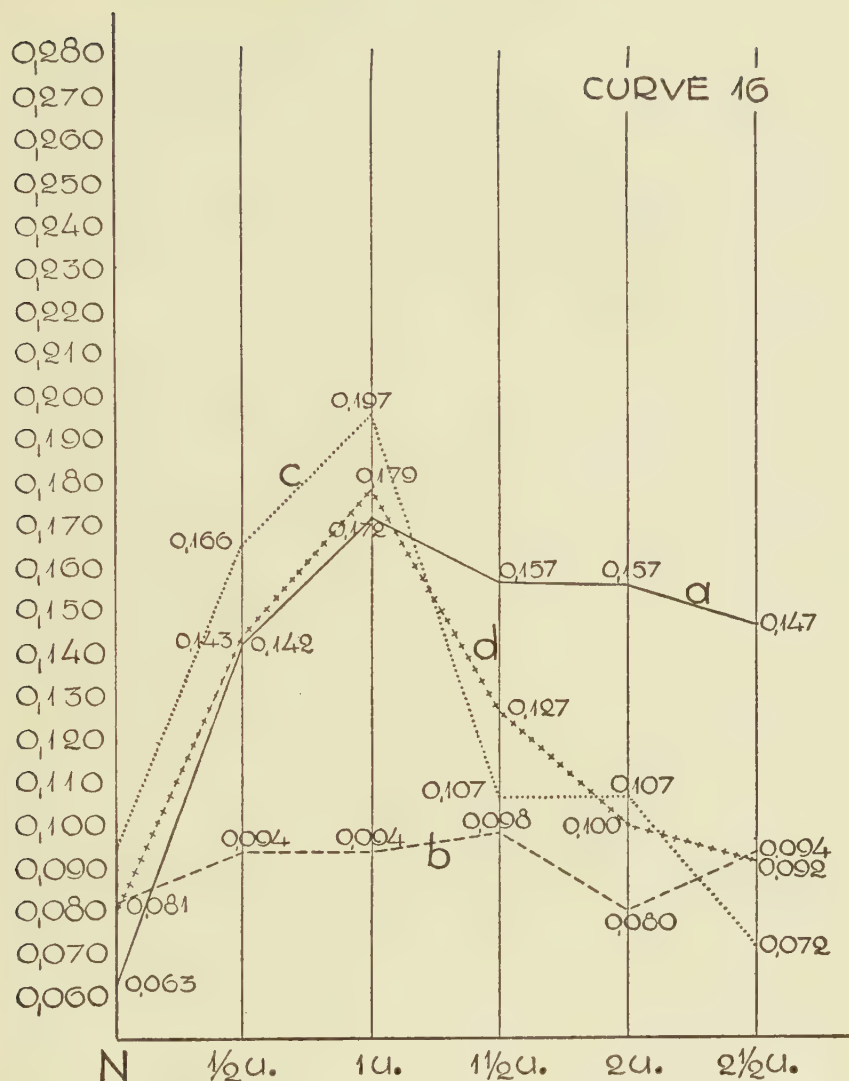
Aangezien deze patient moest worden ontslagen, konden wij hem niet verder volgen. De waterbelastingsproeven leverden geen onderlinge verschillen op. Na het dieet scheidde hij n.l. nog meer water uit, n.l.: 475, 425, 140 en 130 cc., dus 1170 cc., dan normaal toen het 125, 525, 225 en 220 cc. of 1095 cc. was. Opmerkelijk is echter weer, dat de laatste cijfers van de proef na het dieet weer kleiner zijn dan de overeenkomstige cijfers vier dagen vroeger. In de urine was de acetonreactie negatief.



- a. glucose-curve van 13 Nov. '31
 b. galactose-curve van 14 Nov. '31
 c. glucose-curve van 17 Nov. '31
 d. galactose-curve van 18 Nov. '31

Patient No. 16, E. v. d. W., 54 jaar oud, werd eveneens in de kliniek voor een ulcus duodeni verpleegd. Andere afwijkingen werden niet bij hem gevonden. Van de urine valt niets bijzonders te vermelden. Nadat de patient eenige dagen op het eerste dieet had geleefd, werd een glucosecurve (a) gemaakt. Deze vangt aan bij een bloedsuikerwaarde van 0.063 %, stijgt steil tot 0.172 % na een uur, om daarna slechts zeer langzaam te dalen en na $2\frac{1}{2}$ uur nog 0.147 % te zijn. De galactosecurve (b), 24 uur later, vertoont evenals bij patient 12, een buitengewoon rustig verloop. Zij stijgt slechts zeer weinig. Op geen van beide dagen is suiker in de urine gevonden. Na 11 dagen werd de volgende galactosecurve (c) gemaakt, nadat de patient 10 dagen op een zeer KH-rijk dieet had geleefd. Deze curve heeft het diabetische karakter eenigszins verloren, al stijgt zij ook hoger, tot 0.197 %, toch daalt zij daarna sterk en is na $2\frac{1}{2}$ uur 0.015 % beneden de aanvangswaarde gedaald. De galactosecurve (d) daarentegen, vertoont wederom een geheel ander beeld dan te verwachten zou zijn. Zij volgt dit maal de glucosecurve (c) vrij nauwkeurig, stijgt dus hoog, terwijl de galactosecurve (b) in diabetischen toestand gemaakt, alle mogelijke rust vertoont. Ook deze beide dagen werd geen suiker in de urine gevonden.

De galactosebelastingsproeven werden wederom vooraf gedaan door waterbelastingsproeven. Het acetongehalte van het bloedserum was zwak positief. De uurporties in diabetischen toestand waren 0, 17, 50 en 54 cc., totaal 123 cc. De normale uurporties waren 200, 430, 500 en 20 cc. of totaal 1150 cc. Er is dus een belangrijke waterretentie (oliguri) bij den diabetischen toestand.



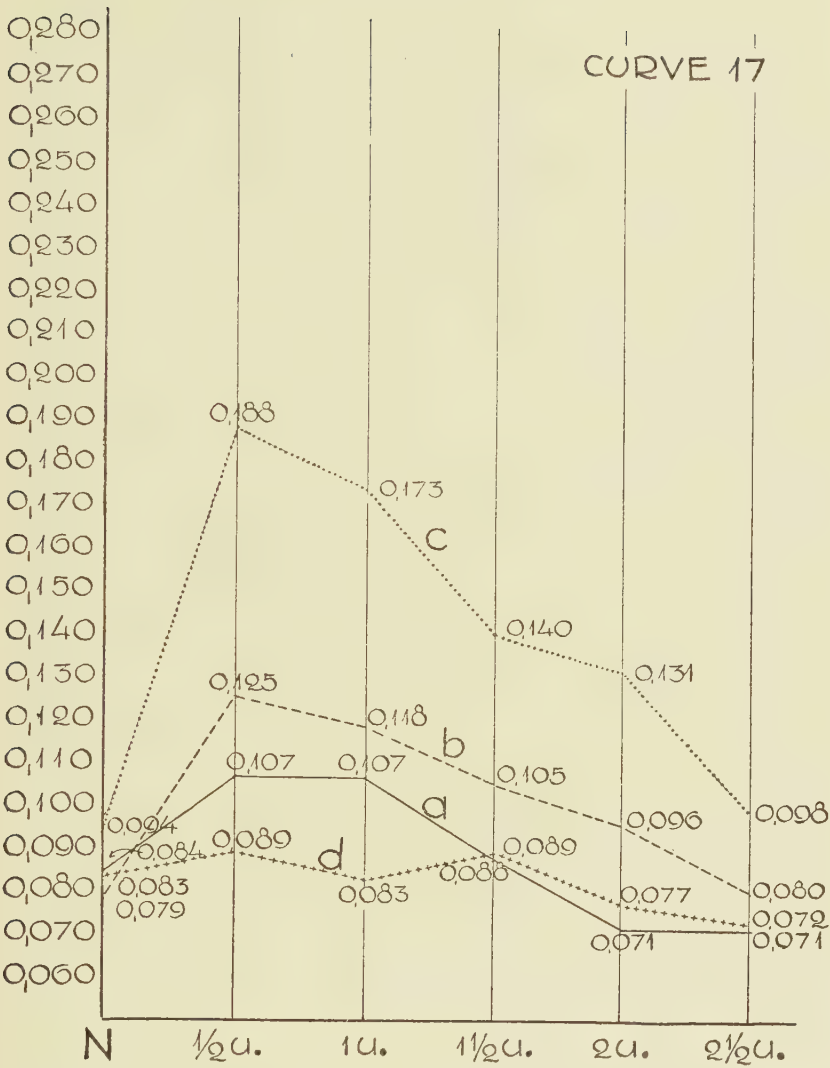
- a. glucose_curve van 20 April '32
 b. galactose_curve van 21 April '32
 c. glucose_curve van 1 Mei '32
 d. galactose_curve van 2 Mei '32

Patiënte No. 17, Mej. K.—S., oud 23 jaar, was in de kliniek voor observatie van maagklachten. Eenige afwijking is nooit bij haar aangetoond. In de urine waren geen afwijkingen. De reactie van Wassermann was negatief. Zonder voorafgaand dieet werd dadelijk een glucosecurve (a) gemaakt. Deze heeft een volkomen normaal en rustig beloop. Zij vangt aan bij 0.083 %, stijgt na een half uur tot 0.107 %, en is na 2 uur tot beneden het begincijfer gedaald, n.l. tot 0.071 %.

De galactosecurve (b) die den volgenden dag werd gemaakt, begint bij 0.079 %, stijgt hoger, na $\frac{1}{2}$ uur tot 0.125 %, om daarna geleidelijk na $2\frac{1}{2}$ uur tot 0.080 % te dalen. Hier is dus het uitzonderingsgeval dat de galactosecurve hoger stijgt dan de overeenkomende glucosecurve. In de urine werd geen suiker aangetoond. Nu werd de patient eenige dagen op het tweede door mij besproken dieet geplaatst, waarna de glucosecurve (c) werd gemaakt, gevolgd door de galactosecurve (d). De glucosecurve (c) is sterk diabetisch geworden. Zij stijgt steil tot 0.188 % en is na twee uur nog zeer hoog, 0.131 %.

De galactosecurve (d), heeft weer geheel hetzelfde type als de overeenkomstige curve (b) bij den vorigen patient. Zij begeeft zich steeds om de uitgangswaarden heen. In de urine werd geen suiker gevonden.

De waterbelastingsproeven gaven in niet diabetischen toestand 610, 356, 60 en 65 cc., te samen 1091 cc., terwijl de getallen vier dagen later waren: 450, 290, 160 en 80 cc. of 980 cc. De acetonreactie van de urine was negatief.



- a. glucose_curve van 13 Nov. '31
 b. galactose_curve van 14 Nov. '31
 c. glucose_curve van 17 Nov. '31
 d. galactose_curve van 18 Nov. '31

Bij patient No. 18, J. H. B., oud 27 jaar, was poliklinisch een ulcus duodeni vastgesteld, waarom patient voor een Sippykuur naar de kliniek was gekomen. In de urine waren geen afwijkingen en ook lichamelijk is verder niets belangrijks gevonden.

Nadat de patient 7 dagen op het eerst beschreven dieet had geleefd, werden de glucose- en galactosecurven (a) en (b) gemaakt. De glucosecurve (a) stijgt snel en heeft na een half uur reeds 0.221 % bereikt, stijgt na een uur tot 0.250 %, daalt daarna geleidelijk en is na $2\frac{1}{2}$ uur nog hoog, n.l. 0.129 %. Dus een typisch diabetische curve.

De galactosecurve (b) begint op nagenoeg dezelfde waarde, 0.076 % en stijgt na een uur tot 0.141 %, is na $1\frac{1}{2}$ uur nog slechts 0.094 % en daalt na $2\frac{1}{2}$ uur tot 0.071 %. In de urine werd geen suiker gevonden. Na een KH-rijk dieet van 13 dagen werden de volgende curven (c) en (d), gemaakt. De glucosecurve (c) is nog eenigszins diabetisch te noemen. Zij stijgt nog tot 0.190 % na een uur, maar daarna daalt zij na $1\frac{1}{2}$ uur tot 0.086 %, dus 0.014 % beneden de uitgangswaarde. Verder schommelt zij beneden de uitgangswaarde.

De galactosecurve (d) vangt aan bij 0.085 % en stijgt na een half uur steil tot 0.156 %, is na een uur nog 0.152 %, om na twee uur op haar uitgangswaarde terug te zijn.

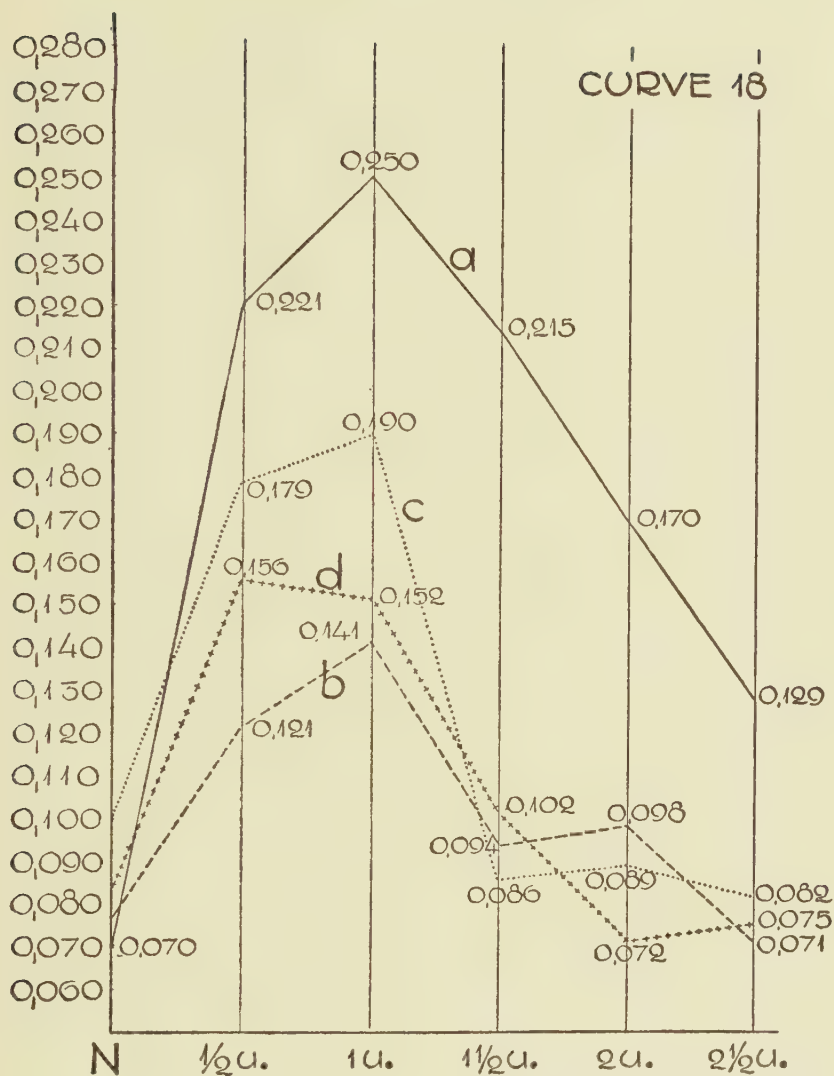
In de urine was geen suiker aantoonbaar.

De „diabetische” galactosecurve (b) blijkt dus ook weer hier lager te blijven dan de normale curve (d).

De acetonreactie van het bloed was zwak positief toen de waterbelastingsproeven werden gedaan. In diabetischen toestand waren de urcijfers 150, 140, 350 en 100 cc., totaal 740 cc. Onder normale omstandigheden waren ze 350, 580, 250 en 130 cc. of 1310 cc.

De bilirubinebelastingsproef gaf in diabetischen toestand de volgende cijfers: nuchter 0.83 E, na 3 minuten 2.8 E en na 3 uur 1 E. Deze cijfers waren normaal: nuchter 0.65 E, na 3 minuten 2.3 E en na 3 uur 0.85 E.

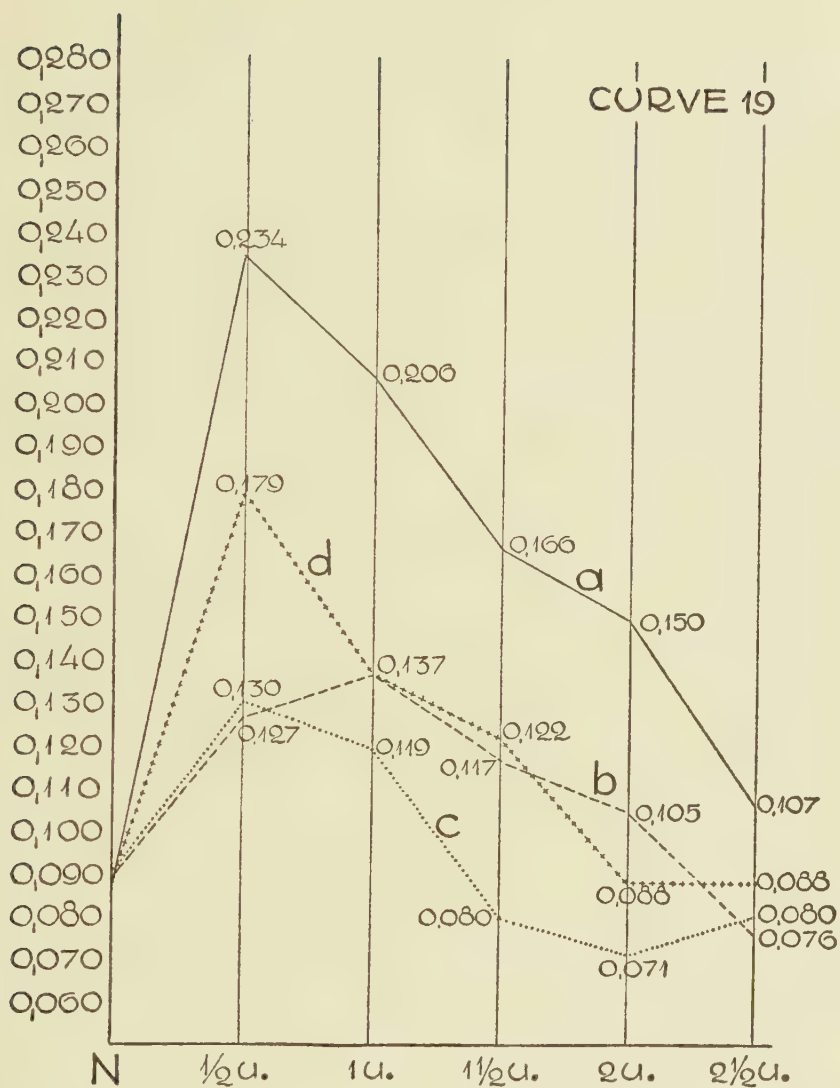
Dus ook hier zijn de verschillen en uitkomsten zoo gering, dat we er niet veel uit mogen besluiten.



- a. glucose-curve van 10 Maart '31
 b. galactose-curve van 11 Maart '31
 c. glucose-curve van 23 Maart '31
 d. galactose-curve van 24 Maart '31

Patient No. 19, J. B., onderging in de kliniek een Sippykuur voor een ulcus ventriculi. Andere afwijkingen zijn bij den patient niet gevonden, terwijl ook de urine geheel normaal was. Na 7 dagen op het eerste dieet te hebben geleefd, werd een glucosecurve (a) gemaakt. Deze begint bij 0.084 % en stijgt na een half uur tot 0.234 %, om daarna geleidelijk te dalen. Na 2½ uur is de bloedsuikerhoogte nog 0.107 %. Dit is dus een typisch diabetische bloedsuikercurve. In de urine was geen glucose aantoonbaar. De galactosecurve (b) begint ook bij 0.084 % en bereikt na een uur haar grootste hoogte, n.l. 0.137 %, daarna daalt zij geleidelijk tot 0.088 %. In de urine werd 1.4 gram galactose gevonden. Na 13 dagen van KH-rijke voeding werden de volgende curven gemaakt. De glucosecurve (c) is niet meer diabetisch. Zij begint bij een nuchtere bloedsuikerwaarde van 0.088 % en bereikt na een half uur de grootste hoogte 0.130 %. Na twee uur is zij gedaald tot onder het begincijfer, waarna zij weer iets stijgt (glycogeenarme phase). In de urine was geen suiker aantoonbaar, maar den volgenden dag vertoont de galactosecurve (d) een diabetische neiging, in tegenstelling met curve (b). Ook zij vangt aan bij een nuchtere bloedsuikerwaarde van 0.084 %, doch daarna stijgt zij na een half uur tot 0.179 %, om daarna te dalen; echter niet beneden het aanvangscijfer. In deze urine werd echter slechts 0.98 gram galactose aangetoond. Dus ook hier weer verloopt de normale galactosecurve veel meer „diabetisch” dan de curve, waarvan het mocht worden verwacht.

De waterproeven brachten de volgende cijfers. In diabetischen toestand scheidde het lichaam de volgende uurporties uit: 100, 100, 70 en 110 cc. totaal 380 cc. en 13 dagen later: 250, 30, 210, 106 cc. of 596 cc. Op beide dagen was het acetongehalte van de urine absoluut negatief.



- a. glucose.curve van 2 Juni '31
 b. galactose.curve van 3 Juni '31
 c. glucose.curve van 15 Juni '31
 d. galactose.curve van 16 Juni '31

Van de derde groep, de tusschengroep, zijn slechts 3 voorbeelden. Hier lopen de galactosecurven dus slechts weinig uiteen.

Patiënte No. 20, Mej. S.—B., oud 52 jaar, was wegens een hyperaciditeit in de kliniek opgenomen ter observatie.

Er werd daar een diverticulum van het duodenum vastgesteld. Andere afwijkingen zijn klinisch niet gevonden en ook de urine was normaal. Van deze patiënte werd zonder voorafgaand, bijzonder dieet, een glucosecurve gemaakt (a). Deze stijgt na 1 uur tot 0.189 %, maar is na 2 uur nagenoeg op haar uitgangswaarde teruggekeerd. Glucose werd in de urine niet gevonden.

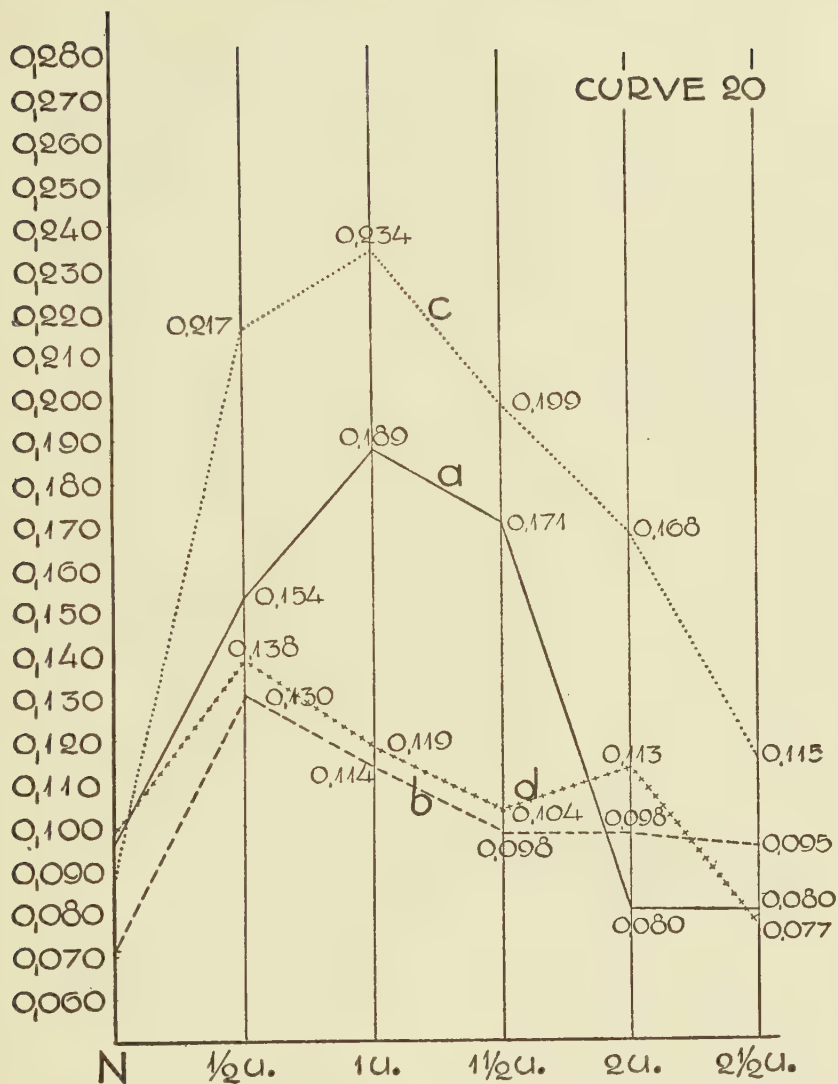
De galactosecurve (b), een dag later, heeft een vrij normaal beloop, alleen bereikt zij na 2 uur de uitgangswaarde niet. De urine reduceerde niet.

Na 2 dagen op het tweede KH-arme dieet te hebben geleefd, werd de glucosecurve (c) gemaakt, die nu typisch diabetisch is. Zij stijgt vanaf 0.090 % in een half uur snel tot 0.217 % en na 1 uur tot 0.234 %. Daarna volgt een geleidelijke daling, maar na 2½ uur is de bloedsuikerspiegel nog 0.115 %, dus 0.025 % hoger dan de uitgangswaarde.

De bijbehorende galactosecurve (d), verschilt slechts zeer weinig van curve (b). Zij stijgt wel is waar iets hoger, maar daar staat tegenover, dat curve (d) beneden de uitgangswaarde eindigt, wat curve (b) niet doet. Een practisch verschil is er dus niet. In de beide laatste monsters urine werd eveneens geen suiker aangetroffen.

De waterbelastingsproeven brachten in normalen toestand, met een negatieve acetonreactie in de urine, de volgende uurcijfers: 800, 360, 240 en 40 cc., dus totaal 1440 cc. en 4 dagen later: 150, 400, 150 en 50 cc., dus totaal 750 cc.

Hier was dus wel een wateruitscheidingsstoornis voorhanden, al was er geen aceton in de urine aantoonbaar.



- a. glucose_curve van 12 Jan. '32
 b. galactose_curve van 13 Jan. '32
 c. glucose_curve van 16 Jan. '32
 d. galactose_curve van 17 Jan. '32

Patiënte No. 21, Mej. J. S., 14 jaar oud, werd wegens maagklachten in de kliniek ter observatie opgenomen. Er bleek een pylorus-spasmus te zijn, gepaard gaande met retentie en lage zuurwaarden. In de urine werden geen afwijkingen gevonden.

Nadat de patiënte eenige dagen op het eerstgenoemde KH-arme dieet had gestaan, werden er bloedsuikercurven gemaakt.

De glucosecurve (a) heeft een diabetisch karakter. Zij vangt aan bij een nuchtere bloedsuikerwaarde van 0.086 % en stijgt binnen een half uur tot 0.169 %, na 2 uur is zij tot beneden haar uitgangswaarde teruggekeerd, om na 2½ uur te stijgen tot 0.122 %. In de urine werd 2.4 gram glucose gevonden.

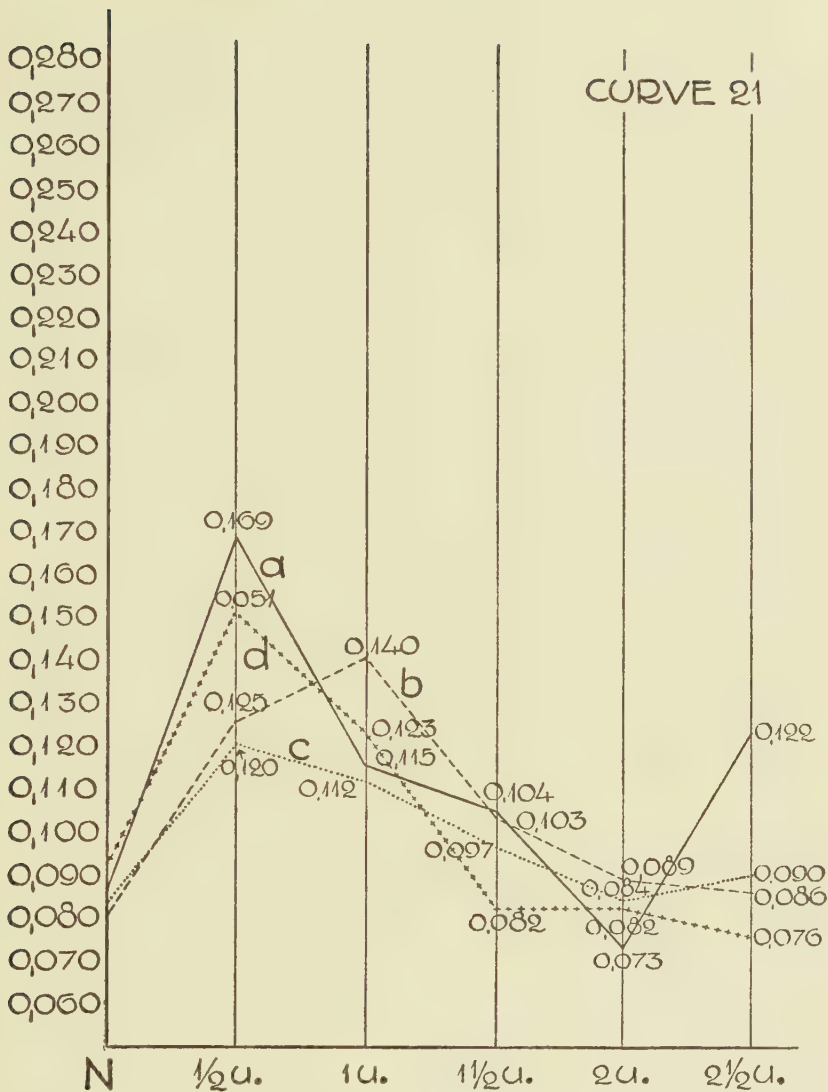
De galactosecurve (b) vangt aan bij 0.080 % en bereikt na 1 uur haar grootste hoogte, om daarna geleidelijk te dalen. In de urine was 0.87 gram galactose.

Na 7 dagen van KH-rijk voedsel werden de volgende curven gemaakt. De glucosecurve (c) heeft het diabetische karakter verloren. Zij begint bij 0.082 % en stijgt na een ½ uur tot 0.120 %. Daarna daalt zij geleidelijk. In de urine was slechts een spoor glucose aantoonbaar.

De galactosecurve (d) stijgt na een ½ uur nog hoger dan curve (b) na 1 uur, daarna daalt zij ongeveer evenwijdig. In de urine was 1.12 gram galactose te vinden. Dus ook hier ontsloopen de curven (d) en (b) elkaar erg weinig, want de curve (d), die iets hoger stijgt dan (b), daalt ook iets sneller en komt al na 1½ uur beneden de uitgangswaarde.

In diabetischen toestand waren de uurcijfers bij de waterbelastingsproef: 330, 330, 100 en 70 cc., dus totaal 930 cc., terwijl deze getallen 7 dagen later waren: 708, 590, 110 en 90 cc. of totaal 1498 cc.

De acetonreactie der urine was negatief. Dus ook hier hebben we een waterretentie mogelijk ten gevolge van een beschadigde lever.



- a. glucose_curve van 26 Mei '32
 b. galactose_curve van 27 Mei '32
 c. glucose_curve van 3 Juni '32
 d. galactose_curve van 4 Juni '32.

Patient No. 22, S., werd in de kliniek behandeld voor een ulcus duodeni, waarvoor hij een Sippykuur onderging.

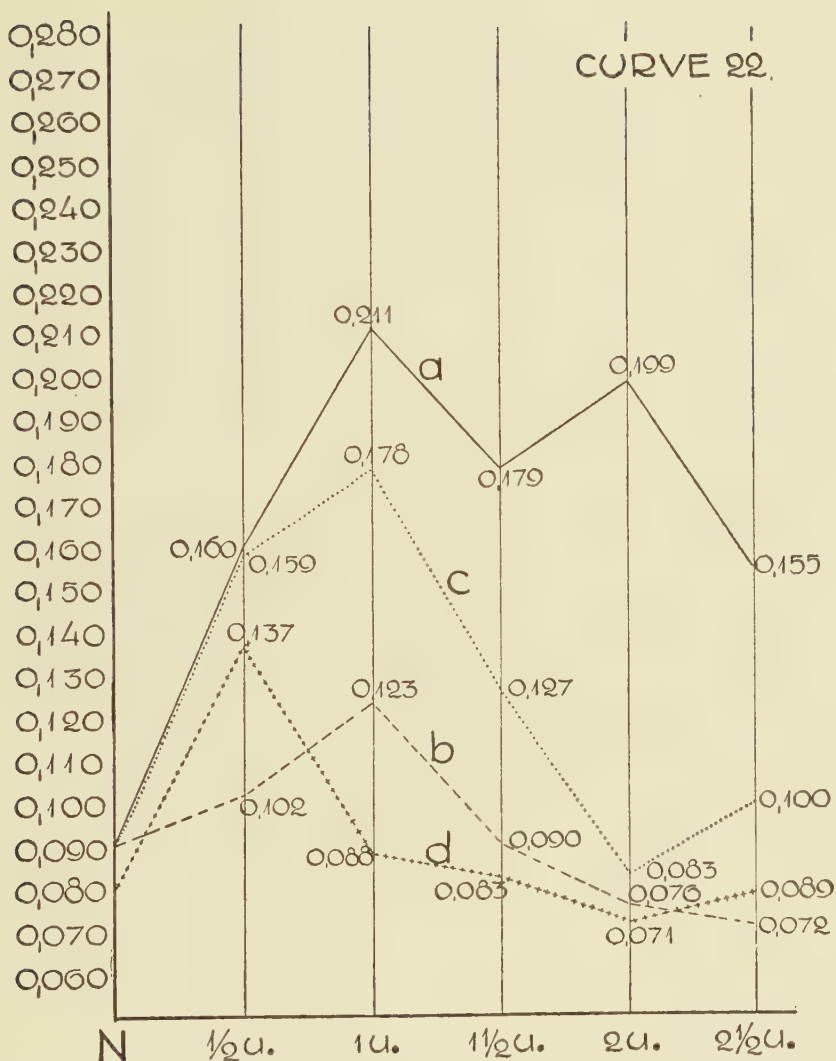
Nadat hij door het eerst besproken dieet diabetisch was gemaakt, werden de bloedsuikercurven samengesteld. De glucosecurve (a) begint bij 0.090 % en stijgt na 1 uur tot 0.211 %, daalt na 1½ uur tot 0.179 % om vervolgens deze stijging en daling nog eens te herhalen, met als eindwaarde na 2½ uur 0.155 %. Dit is dus een sterk diabetische curve. Er was in de urine geen reductie. De galactosecurve (b) heeft een normaal verloop, waarvan niets bijzonders valt te vermelden. In de urine werd 0.3 gram galactose gevonden.

Na 17 dagen KH-rijk dieet, werden de volgende curven gemaakt. De glucosecurve (c) vangt evenals curve (a) aan bij een nuchtere bloedsuikerwaarde van 0.090 %. Na een ½ uur bereikt zij 0.159 %, na 1 uur 0.178 %, om dan na 2 uur beneden het begincijfer te zijn gedaald. Deze curve (c) is dus nog wel iets diabetisch te noemen, maar het trage heeft zij verloren.

In de urine werd geen suiker gevonden. De galactosecurve (d) vertoont weer precies hetzelfde als curve (d) bij de vorige patiente. Zij stijgt na een half uur iets hoger dan de „diabetische” galactosecurve na een uur, maar zij daalt steiler naar de norm en bereikt eerder het uitgangscijfer. Galactose was niet in de urine aantoonbaar. Dus ook hier vinden we een neutraal blijven der galactosecurven.

De waterbelastingsproeven werden gedaan, als steeds, vòòr het maken van de curven (b) en (d). De acetonreactie van het bloedserum en van de urine waren negatief.

In diabetischen toestand waren de uitgescheiden uurporties: 72, 450, 250 en 45 cc. of totaal 817 cc., terwijl deze getallen 17 dagen later 100, 445, 584 en 200 cc. dus in totaal 1329 cc. bedroegen. Het is dus ook hier weer mogelijk, dat er een leverbeschadiging is, met als gevolg een waterretentie.



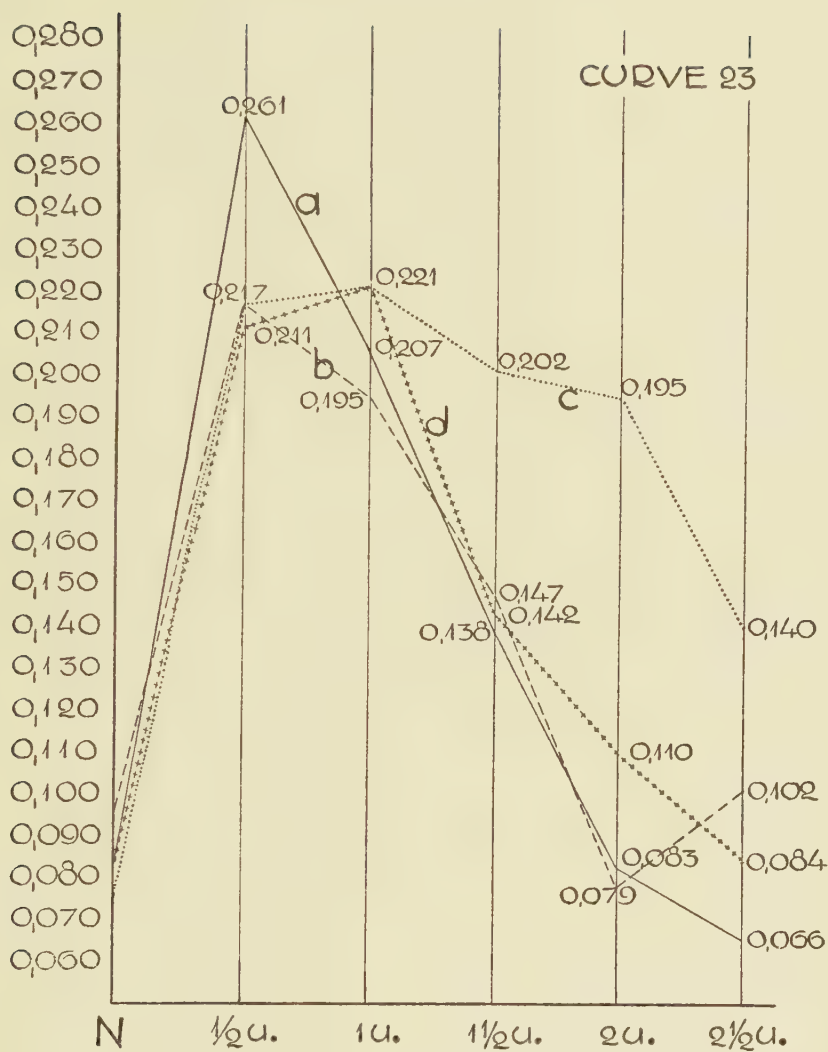
- a. glucose-curve van 25 sept. '31
 b. galactose-curve van 26 sept. '31
 c. glucose-curve van 12 Oct. '31
 d. galactose-curve van 13 Oct. '31

Patient No. 23, de B., werd eveneens voor een ulcus ventriculi verpleegd. Na eenige dagen op het eerst besproken dieet te hebben gestaan, werd de glucoscurve (c) gemaakt, die een typisch diabetisch verloop heeft. Na een uur is de grootste hoogte 0.221 % bereikt en na $2\frac{1}{2}$ uur is de bloedsuikerspiegel nog 0.140 %. In de urine werd 0.7 gram glucose gevonden. De galactoscurve (d) bereikt na een uur dezelfde hoogte, om daarna scherp te dalen tot 0.084 % na $2\frac{1}{2}$ uur.

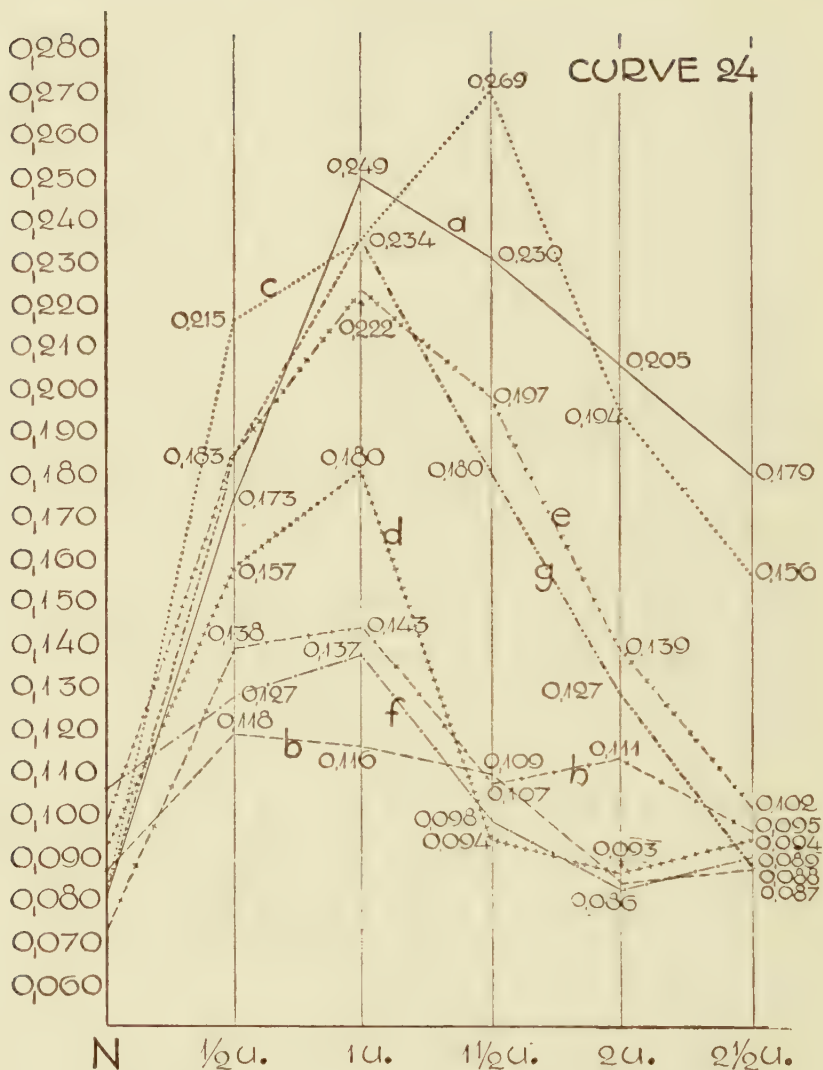
Na 20 dagen werd na een KH-rijk dieet, weer een glucosecurve gemaakt (a). Deze stijgt na een half uur tot 0.261 % en daalt daarna snel. In de urine werd 0.3 gram glucose gevonden. Deze curve stijgt dus wel hoog, maar het nasleepen is verdwenen.

De galactoscurve (b) verschilt slechts weinig van de curve (d). Er was 0.49 gram galactose in de urine. Aangezien de patient daarna is ontslagen, konden wij een latere curve niet maken. Waar de curve (a) reeds veel van het diabetische karakter heeft verloren, is het erg moeilijk te zeggen of we hier met een echte diabetiker te doen hebben of slechts met een voorbijgaanden toestand en dat bij een latere curve het diabetische karakter geheel zou verdwijnen.

De waterbelastingsproeven vielen als volgt uit: 310, 240, 100 en 140 cc. of 790 cc. in diabetischen toestand en 245, 520, 250 en 160 cc. of 1175 cc. 20 dagen later. De acetonreactie der urine was in het eerste geval negatief. Mogelijk is hier dus ook weer waterretentie tengevolge van leverbeschadiging.



- a. glucose-curve van 17 Juli '31
 b. galactose-curve van 18 Juli '31
 c. glucose-curve van 27 Juni '31
 d. galactose-curve van 28 Juni '31



- a. glucose-curve van 26 Mei '31
 b. galactose-curve van 27 Mei '31
 c. glucose-curve van 1 Juni '31
 d. galactose-curve van 2 Juni '31
 e. glucose-curve van 15 Juni '31
 f. galactose-curve van 16 Juni '31
 g. glucose-curve van 12 Febr. '32
 h. galactose-curve van 13 Febr. '32

Verder is er nog een patient wiens curvebeloop ons zeer onduidelijk bleef.

Patient No. 24, B. S., 53 jaar oud, onderging in de kliniek een Sippykuur ter genezing van een ulcus duodeni. Andere afwijkingen waren bij hem niet gevonden. Ook de urine was geheel normaal. Nadat de patient 7 dagen op het eerst beschreven dieet had gestaan, werden de bloedsuikercurven gemaakt. De glucosecurve (a) is sterk diabetisch. Aanvangende bij een bloedsuikerwaarde van 0.080 % stijgt zij na een uur tot haar grootste hoogte 0.249 %, om na 2½ uur nog 0.179 % te zijn. In de urine werd geen suiker aangetoond. De galactosecurve (b) is een van zeer lage waarden, de laagste uit dit complex van curven. Na een half uur is de hoogste waarde 0.118 % bereikt. Daarna zakt ze na twee uur tot haar uitgangswaarde. Na 5 dagen werd wederom een glucosecurve (c) gemaakt en ondanks het KH-rijke dieet gedurende deze 5 dagen, bereikt deze curve nog hogere waarden dan curve (a). Het uitgangspunt is eveneens 0.080 %, maar na 1½ uur bereikt zij pas haar grootste hoogte van 0.269 %. Na 5 dagen KH-rijk dieet is de curve dus nog sterker diabetisch geworden.

In de urine werd geen suiker aangetoond.

De galactosecurve (d) vertoont nu plotseling ook een sterk diabetische neiging. Zij vangt aan bij 0.090 % en bereikt na een uur haar grootste hoogte 0.180 %, daarna daalt zij na twee uur tot beneden het aanvangscijfer. In de urine werd 0.7 gram galactose aangetoond, tegen 1.12 gram tegelijkertijd met curve (b). Weer 14 dagen later werd nogmaals een glucosecurve (e) gemaakt. Deze vangt aan bij 0.102 %, bereikt na 1 uur haar grootste hoogte 0.222 % en daalt na 2½ uur tot 0.102 %. Dus ook deze curve is zeer diabetisch. In de urine werd geen suiker gevonden.

De galactosecurve (f) is nu iets lager gekomen dan curve (d), maar is toch nog hoger dan de z.g. „diabetische” curve (b). Het hoogste punt 0.137 % werd na 1 uur bereikt. In de urine

is 0.07 gram galactose gevonden. 7 maanden later bezocht op mijn verzoek, de patient nogmaals de kliniek, waarop de proeven werden herhaald.

De glucosecurve (g) loopt vrijwel absoluut gelijk met de glucosecurve (e), 7 maanden vroeger. In de urine was geen glucose aantoonbaar. De galactosecurve (h) vangt nu echter aan bij 0.073 % en stijgt na een half uur tot 0.138 % en na 1 uur tot 0.143 %, na 1½ uur heeft zij 0.107 % bereikt en na 2 uur 0.111 %. Deze curve (h) is dus ondanks het normale dieet van meer dan een half jaar, weer sterker diabetisch dan haar voorgangster, curve (f). In de urine werd 0.3 gram galactose gevonden. Nog eigenaardiger verliepen de waterbelastingsproeven.

De proef, voorafgaand aan curve (b), leverde de volgende uurhoeveelheden op: 50, 50, 25 en 50 cc., totaal 175 cc., terwijl de acetonreactie van de urine sterk positief was. De volgende proef, dus 5 dagen later, bracht de cijfers: 175, 100, 100 en 125 cc., totaal 500 cc. In de urine was nu geen aceton te vinden. Na 14 dagen werd de proef herhaald en nu werden de gevonden waarden plotseling weer lager, n.l.: 96, 96, 66 en 80 cc., of totaal 338 cc. De acetonreactie van het bloedserum was negatief, evenals die van de urine. Na 7 maanden werden, bij sterk diabetische bloedsuikercurven, normale getallen gevonden: 450, 620, 320 en 160 cc., totaal 1550 cc. De acetonreactie van de urine was negatief. Dus ook deze waterproeven bieden een eigenaardige uitkomst. De patient behoort natuurlijk tot de lijders aan diabetes mellitus, wat niets afdoet aan het eigenaardige van de onregelmatige verhouding der curven onderling. Waarom de galactosecurve in het eene geval (f) laag blijft en in het andere geval (h) hooger gaat, terwijl de glucosecurven (e) en (g) elkaar dekken, kan ik niet verklaren.

HOOFDSTUK IV.

SAMENVATTING.

Indien alle onderzochte patienten behoorden tot de eerste groep, zou men dus zien, dat bij elken kunstmatig-diabetischen toestand zou behooren een galactosecurve, die ook hooger steeg dan de galactosecurve in den normalen toestand. Dit gaat in den regel wel gepaard met een verhoogde uitscheiding van galactose en retentie van water. Dit zou dus alles passen in het kader van een leverbeschadiging, al moet men, om de retentie van water in deze richting te mogen interpreteren, het bestaan van een acidose kunnen uitsluiten, zooals dit in een enkel geval ook waarschijnlijk is geschied.

De bilirubineproef heeft nooit afwijkingen van den norm vertoond.

Het groote bezwaar tegen bovenstaande redeneering is blijkbaar niet gelegen in de wateruitscheidingsproef, maar in het bestaan van groep 2, waar juist gedurende den diabetischen toestand de galactosecurven lager zijn, dan in den niet diabetischen toestand.

Immers zou hier leverbeschadiging zijn, en aangenomen, dat de galactoseproef hier een goede maatstaf voor zou zijn, dan zou de galactosecurve hierbij hooger moeten stijgen.

Het is dus uitgesloten door het gedrag van groep 2, om in de eerste groep uit de resultaten der galactoseproef tot een leverbeschadiging te mogen besluiten. Ons rest nu de vraag: is het bestaan van een leverbeschadiging hiermee uitgesloten?

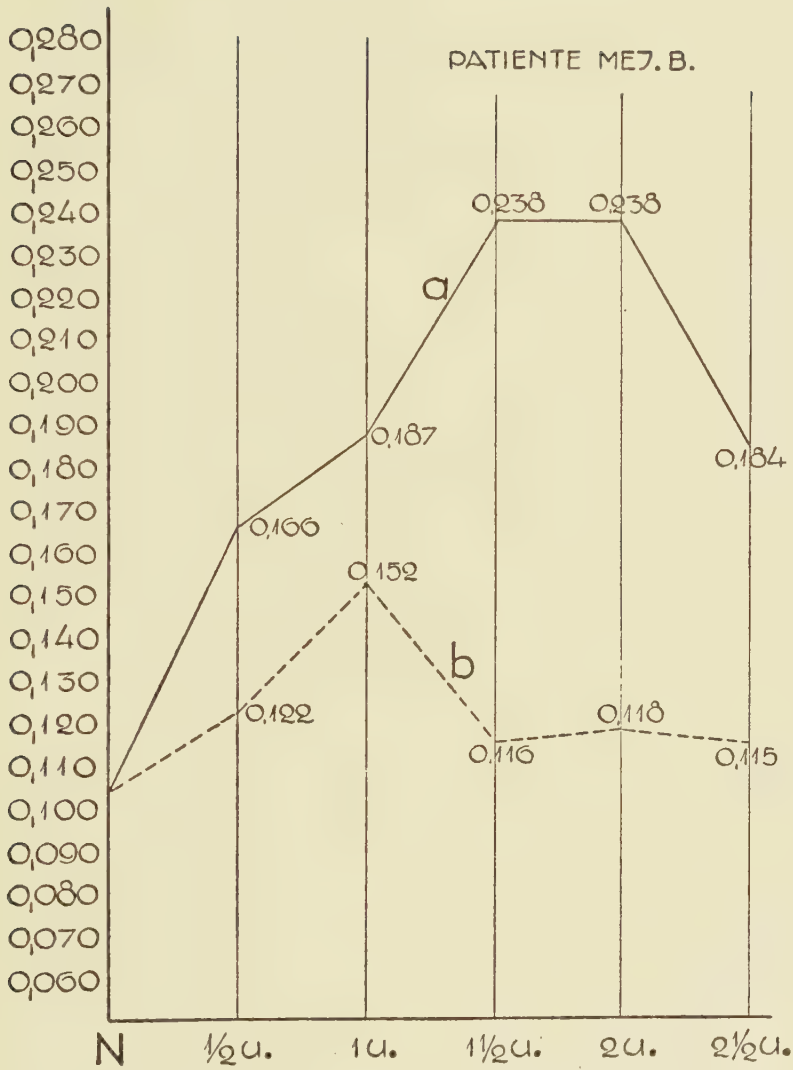
Het is bekend uit de kliniek en door operatieve- en obductiecontrôle, dat er vrij ernstige beschadiging van het lever-

parenchym kan zijn, zonder dat tijdens het leven de genoemde leverfunctieproeven iets in die richting aanwezen.

Om omgekeerd op grond van de uitkomsten van deze proeven de stellige leverbeschadiging uit te sluiten, is echter zeker niet geoorloofd.

We hebben nu nog de vraag te bespreken, of een leverbeschadiging toch waarschijnlijk is te maken.

We komen daardoor vanzelf op de hypothese van Lichtwitz, die het phenomeen verklaart uit een zwaktetoestand van het pancreas, dus een tekort aan insuline. In dat kader zou men verwachten, dat de glucose- en galactosecurven in kunstmatig-diabetischen toestand zich evenzoo zouden gedragen als bij de echte diabetes. Hier volgen daarom eerst eenige voorbeelden van analoge onderzoeken bij echte diabetespatienten.



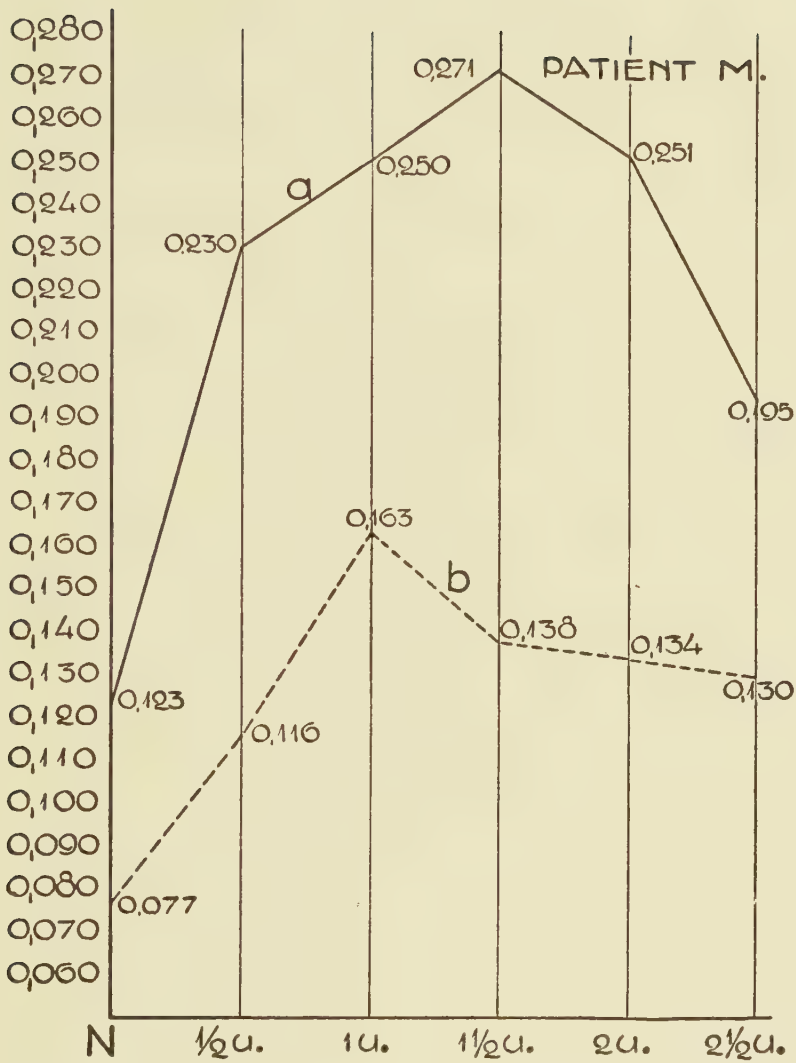
a. glucose-curve van 9 Dec. '31

b. galactose-curve van 10 Dec. '31



a. glucose-curve van 9 Dec. '31

b. galactose-curve van 10 Dec. '31



a. glucose-curve van 8 Febr. '32

b. galactose-curve van 9 Febr. '32



a. glucose-curve van 1 Dec. '31

b. galactose-curve van 2 Dec. '31

Samenvattende blijkt uit deze curven bij lijders aan diabetes mellitus, dat de galactosecurve ook steeds te hoog stijgt. Dit is niet het geval bij groep 2, immers daar gaat de galactosecurve andersom doen. Dit pleit dus tegen de hypothese, dat de insulineproductie een rol zou spelen bij het tot stand komen van de verschillende galactosecurven bij den kunstmatig-diabetischen toestand en pleit daardoor misschien indirect voor het belang van de leverrol bij het tot stand komen van den kunstmatig-diabetischen toestand.

Men kan zich afvragen in hoeverre of de, door den hongertoestand ontstane acidosis, oorzaak kan zijn van de abnorme uitkomsten der leverfunctieproeven. (Waterproef, KH-belasting).

Het zou daarom van het grootste belang zijn een aantal patienten te vinden, waarbij deze ketonis zich niet had ontwikkeld.

Wij hebben echter dezen toestand niet kunnen krijgen.

Bij een tiental patienten, die op het vroeger besproken glycogeenarme dieet waren geplaatst, werd reeds na 2 dagen een aanzienlijke acetonreactie in het bloed aangetoond, terwijl dan dikwijls de acetonreactie van de urine nog negatief was.

Het is overigens een bekend feit, dat ook bij zware leverbeschadigingen, b.v. acute gele leveratrophie, ook ketonaemie voorkomt, maar zooals *Stroebe*¹⁾ door proeven op dieren en menschen heeft bewezen, is deze ketonaemie niet afhankelijk van de beschadigde leverfunctie, doch houdt slechts verband met de glycogeenvoorraad van de lever.

De acidosis en ketonaemie in onze proeven zijn beide het gevolg van de glycogeenarmoede van de lever, welke de abnorme vetstofwisseling der lever ten gevolge heeft. Het is niet uit te maken of deze gevolgtoestand de lever slecht beïnvloedt. Waarschijnlijk lijkt het niet, omdat anders bij menschen, die lang op een ketogeen dieet staan, b.v. epilepsie-lijders, ernstige leverbeschadiging zou moeten optreden.

¹⁾ Zeitschr. f. Klin. Medizin 1931. Bnd. 118, S. 509.

CONCLUSIE.

Uit deze serie van proefnemingen is het mij niet gelukt om aan te toonen, dat de „diabetische” bloedsuikerkrommen, die men verkrijgt, wanneer men normale, gezonde menschen gedurende eenigen tijd een koolhydraatarm dieet geeft, op een stoornis in de functie der lever berust.

Waar het tegendeel echter evenmin is gebleken, gelooven wij toch, de verklaring van dit verschijnsel in die richting te moeten blijven zoeken.

